

OM HORMONAL CHOLESTERINÆMI

MED SÆRLIGT HENBLIK PAA
SEXUALHORMONERNES VIRKNING PAA BLODETS
TOTALCHOLESTERININDHOLD

(WITH AN ENGLISH SUMMARY)

AF

GUNNAR TEILUM

LANE MEDICAL LIBRARY



EJNAR MUNKSGAARDS FORLAG
KØBENHAVN MCMXXXX



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153505_0075

OM HORMONAL CHOLESTERINÆMI

*Forsvaret finder Sted Torsdag d. 25. April 1940 Kl. 14
i Annexauditorium A, Studiestræde 6, o. G.*

OM HORMONAL CHOLESTERINÆMI

MED SÆRLIGT HENBLIK PAA
SEXUALHORMONERNES VIRKNING PAA BLODETS
TOTALCHOLESTERININDHOLD
(WITH AN ENGLISH SUMMARY)

AF

GUNNAR TEILUM



EJNAR MUNKSGAARDS FORLAG
KØBENHAVN MCMXXXV

*Denne Afhandling er af det lægevidenskabelige
Fakultet antaget til offentlig at forsvares for den
medicinske Doktorgrad.*

København, den 15. Februar 1940.

*Eggert Møller,
h. a. dec.*

COPYRIGHT 1940
BY
GUNNAR TEILUM

Printed in Denmark
by
KROHNS BOGTRYKKERI
HARALD JENSENS BOGTRYKKER
KØBENHAVN

FORORD

Det foreliggende Arbejde er udført paa Universitetets retsmedicinske Institut i Aarene 1934—38.

Institutets Leder, min tidligere Chef, Professor, Dr. med. *Knud Sand* bringer jeg min bedste Tak for de udmærkede Arbejdsvilkaar, jeg altid har haft paa Institutet, og for den Interesse som Professorens stadig har vist mit Arbejde, og som under dette har været mig til stor Støtte.

Min tidligere Chef, Overlæge *E. Frølich* takker jeg for venlig Interesse, da jeg i 1933 først paabegyndte mine kliniske Blodcholesterinundersøgelser paa Frederiksberg Hospitals gynækologisk-obstetriske Afdeling, og Amanuensis ved Universitetet, Dr. med. *P. H. Andresen* for gode Raad paa det biokemiske Omraade under Arbejdet paa Institutet.

Overlæge, Dr. med. *Johs. Nørvig*, tidligere ved Ebberødgaard Aandsvageanstalt, Overlæge, Dr. med. *Max Schmidt*, tidligere ved Psykopatfængslet i Herstedvester og Overlæge *H. O. Wildenskov*, den Kellerske Aandssvageanstalt har tilladt mig at foretage Undersøgelser paa Kastrater paa disse Anstalter. Endvidere har min tidligere Chef, Professor, Dr. med. *Erik Rydberg* samt Overlæge *G. Biering* givet mig Tilladelse til at undersøge Patienter paa henholdsvis Rigshospitalets gynækologiske Afdeling I og Kommunehospitalets Røntgenklinik og stillet Journalmaterialet til min Disposition, ligesom min tidligere Chef, Overlæge, Dr. med. *Jørgen Jensen* har tilladt mig at undersøge nogle Patienter paa Kommunehospitalets kirurgiske Poliklinik. Jeg bringer alle de nævnte Afdelingers Ledere min ærbødige Tak for deres Imødekommenhed.

Stud. med. Frk. *E. Christensen* har assisteret mig ved Dyreforsøgene og Fremstillingen af histologiske Præparater.

Kurver og Tegninger er fremstillet af Assistent ved Universitetets retsmedicinske Institut Frk. *Ester Ravn*, Mikrofotografierne af Konservator ved Universitetets patologisk-anatomiske Institut, Frk. *Margrethe Falck*, de øvrige Fotografier af Fotograf *Hans Robertson*.

Arbejdet er udført med Støtte af *P. Carl Petersens Fond*.

København i Marts 1940.

Gunnar Teilum.

INDHOLDSFORTEGNELSE

I. DEL

<i>Kapitel I. Indledning</i>	11
------------------------------------	----

Kapitel II. Cholesterinet og dets Forekomst i Organismen.

A. Almindelig Oversigt over Cholesterinstofskiftet.

Forekomst og kemisk Konstitution	13
Syntese og Destruktion	14
Resorption og Udskillelse	15
Blodets Cholesterinindhold	16
Experimentel Cholesterinsteatose	17
Binding til Serumprotein	19
Saponinbinding	19

B. De vigtigste Former af Hyper- og Hypocholesterinæmi hos Mennesket

19

Primær Hypercholesterinæmi	20
Sekundær Hypercholesterinæmi	22
Hypocholesterinæmi	24

Kapitel III. De endokrine Organers Indvirkning paa Blodcholesterinet.

A. Glandula thyreoidea

26

B. Pankreas

27

C. Binyrerne

Lipoidindhold	28
Parallelisme mellem Cholesterinindhold i Binyrebarken og Blodet	28
Teorier om Binyrebarkens Betydning for Cholesterinstofskiftet	28
Kompensatorisk Hypertrofi og Cortexadenom	30
Blodcholesterin efter Epinefrektomi og Tilførsel af Barkextrakter	30
Blodcholesterinet ved patologiske Forandringer i Binyrebarken	31

D. *Gonaderne.*

Relation mellem Binyrebark og Gonader	32
Relation mellem Lipoider i Testes og Binyrer	34
Testishormonets Produktionssted	36
Cholesterinets Betydning for Testisfunktionen	37
Ovarierne	38
Lipoiderne i Ovariet	38
Binyreforandringer efter Kastration	40
Lipoidernes Relation til den hormonale Aktivitet	41
Binyrebark og Luteinisering	42
Binyrebarkhypertrofi og Hypercholesterinæmi under Graviditeten	43

E. *Hypofyseforlap.*

Binyreforandringer efter Hypofysektomi	44
Corticotropt og gonadotropt Hormon	45
Barkhypertrofi og Hypercholesterinæmi ved <i>Cushings</i> Syndrom	45

<i>Kapitel IV. Cholesterinets og Sexualhormonernes kemiske Konstitution og indbyrdes Slægtskab.</i>	48
I. Androsterongruppen	49
II. A. Ostrongruppen	50
B. Corpus luteum-Hormonet	51
Sexualhormonernes Genese i Organismen	51

II. DEL

Kapitel I. Metodik.

A. Metoder til Cholesterinbestemmelse	54
B. Den anvendte Metodik	55
Forsøg over det kvantitative Forhold mellem Vand og Bolus alba	57
Liebermann-Burchards Reaktion	58
Egne Undersøgelser	59

Kapitel II. Blodcholesterinundersøgelser paa Mennesker.

A. Normalværdier.

1. Tidligere Undersøgelser 62
2. Egne Undersøgelser 63

B. Undersøgelser over Sammenhæng mellem Blodcholesterinet og Gonadefunktionen.

- I. Tidligere Undersøgelser paa Mænd 72
- II. Egne Undersøgelser.
 - Undersøgelser paa Kastrater 73
 - Undersøgelser ved Hypogonadisme 78
 - Résumé af egne Undersøgelser paa Kastrater og hypogonade 80
- III. Tidligere Undersøgelser paa Kvinder.
 - Graviditetshypercholesterinæmi 81
 - Blodcholesterinsvingninger under Menstrualcyclus 82
 - Amenorrhoe 83
 - Klimakterium og Kastration 83
- IV. Egne Undersøgelser.
 - Patienter behandlet med Røntgenbestraaling af Ovarierne .. 84
 - Amenorrhoeopatienter 87
 - Blodcholesterinsvingninger under Cyclus 91
 - Graviditetshypercholesterinæmien. 94
- V. Sammenfattende Bemærkninger 97

Kapitel III. Blodcholesterinundersøgelser paa Dyr.

A. Normalværdier.

1. Tidligere Undersøgelser 102
2. Egne Undersøgelser 103

B. Experimentelle Undersøgelser over Sexualhormonernes Indvirkning paa Blodcholesterinet.

1. Tidligere Undersøgelser 105
2. Egne Undersøgelser 106
 - a. Forsøg med gonadotrope Hormoner 106
 - b. Ovarie- og Corpus luteum-Hormon 115
 - c. Testishormon. 117

C. Kastration og Graviditet.

1. Tidligere Undersøgelser 117
2. Egne Undersøgelser 118

D. <i>De gonadotrope Hormoners Virkning paa Blodcholesterin og Genitalsystem hos infantile Hanrotter</i>	121
Egne Undersøgelser	122
E. <i>Sammenfattende Bemærkninger</i>	128
<i>Résumé</i>	130
<i>Summary</i>	137
<i>Litteraturfortegnelse</i>	145
<i>Index</i>	152

I. DEL

KAPITEL I INDLEDNING

Der foreligger allerede adskillige Undersøgelser, der viser en tydelig Relation mellem Blodets Cholesterinindhold og Gonadefunktionen, idet der ikke alene under Graviditeten, men ogsaa under Ovariets Cyclus er paavist typiske Variationer i Blodcholesterinmængden. Det var navnlig saadanne Arbejder af mere klinisk Art, der tilskyndede mig til at undersøge Spørgsmaalet om Gonadernes og Sexualhormonernes Indflydelse paa Blodcholesterinet, idet Fremstillingen af meget aktive Hormonpræparater havde muliggjort Applikationsforsøg af experimentel Art, ligesom Endokrinologiens betydningsfulde Stilling inden for den praktiske Lægevidenskab gav Anledning til at betragte Spørgsmaalet hormonal Cholesterinæmi ud fra et klinisk Synspunkt. Efter at Arbejdet var paabegyndt, fremkom i 1934 den kemiske Forsknings Paavisning af den konstitutionskemiske Lighed mellem de hanlige og hunlige Sexualhormoner indbyrdes og mellem disse og de i Naturen stærkt udbredte Steriner, hvilket fik vidtrækkende Betydning for Biologien og Kemien og kort Tid senere muliggjorde den syntetiske Fremstilling af disse Stoffer ud fra Steriner. Der har endvidere vist sig at være en vis Sandsynlighed for, at der foruden dette Lighedsforhold i kemisk Struktur tillige bestaar et fysiologisk-genetisk Slægtskab imellem disse Stoffer, en Hypotese, der er fremsat af *Butenandt* (42) og tiltraadt fra flere Sider. I saa Tilfælde forelaa tillige den Mulighed, at nogle af de her omhandlede Forandringer i Blodcholesterinmængden paa en mere direkte Maade stod i Forbindelse med Gonadefunktionen.

Tidligere Teorier om Binyrernes og Gonadernes Stilling i Cholesterinstofskiftet har især været repræsenteret af to diametralt modsatte Standpunkter.

Paa den ene Side mente den franske Skole (*Chauffard, Grigaut* (82)), at Binyrebarken og Corpus luteum regulerede Blodets Cholesterinind-

hold og ligefrem ved Cholesterinsekretion foraarsagede Hypercholesterinæmi ved en Række vidt forskellige fysiologiske og patologiske Tilstande. Denne saakaldte Sekretionsteori forkastedes af *Aschoff's* Skole (*Landau* (130), *Sternberg* (209), *Rothschild* (180)), der væsentlig ud fra patologisk-anatomiske og histokemiske Undersøgelser af Binyrebarken paa Dyr, bl. a. efter Cholesterin-Fodring, vilde bestride, at Barken spillede nogen Rolle som Produktionssted for Cholesterin; derimod betragtede de den som et meget vigtigt intermediært Depotorgan for det med Blodet tilførte Cholesterin. (Infiltrationsteorien). Der hersker stadig divergerende Anskuelser med Hensyn til Binyrebarkens Betydning for og Relation til Blodcholesterinindholdet, og navnlig synes der i denne Forbindelse ikke at være skelnet tilstrækkeligt mellem forskellige Former af Hypercholesterinæmi.

I det foreliggende Arbejde er det forsøgt at udskille nogle — efter al Sandsynlighed genetisk beslægtede — Former af Hypercholesterinæmi, der ledsager Forskydninger i Sammenspillet mellem de endokrine Organer; specielt mellem Hypofyseforlap, Binyrebark og Gonader.

De foretagne Undersøgelser omfatter to Hovedgrupper:

1. Undersøgelser over Variationer i Blodcholesterinet hos Mennesket ved forskellige Tilstande med Forandringer i Gonadefunktionen (Kastration, Hypogonadisme, Graviditet m. m.).
2. Experimentelle Undersøgelser over de enkelte Sexualhormoners Virkning paa Blodcholesterinet.

Desuden er der givet en samlet Oversigt over vort nuværende Kendskab til Cholesterinets Forhold i Organismen og de vigtigste fysiologiske og patologiske Tilstande, der ledsages af Variationer i Blodcholesterinindholdet, med en særlig Omtale af de endokrine Organers Betydning i denne Henseende.

Tidligere Arbejder, der nøje hører sammen med mine egne Undersøgelser, er omtalt i mindre Oversigter foran de paagældende Afsnit af disse.

KAPITEL II

CHOLESTERINET OG DETS FOREKOMST I ORGANISMEN

A. Almindelig Oversigt over Cholesterinstofskiftet.

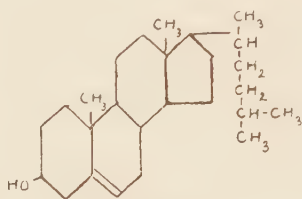
Forekomst og kemisk Konstitution.

Cholesterin er det bedst kendte Lipoid og tillige langt det mest udbredte Sterin i den dyriske Organisme. I 1815 isoleredes det fra Fedtstofferne, og allerede i det 18. Aarhundrede blev det paavist i Galdesten og benævnt «Galdestenfedt» paa Grund af sin Lighed med Fedtstofferne. Senere viste det sig, at næsten alle Celler og Vædske i den dyriske Organisme indeholder Cholesterin, medens der i Planter forekommer saakaldte Phytosteriner, af hvilke Sitosterin, der i saavel fysisk som kemisk Henseende staar Cholesterin nærmest, navnlig findes i Olien af Kornkim. Sterinerne er højmolekylære, cykliske, sekundære Alkoholer, der med Fedtsyrer danner Estere; saavel Cholesterinet som dets Estere er uopløselige i Vand, opløselige i Fedtstoffer og organiske Opløsningsmidler, Æther, Chloroform og kogende Alkohol og kan derfor kun forekomme i Emulsion eller kolloidal Opløsning i dyriske Vædske. De i Organismen paaviste Steriner forbinder sig i fri Tilstand med Saponiner, specielt Digitalisglykosidet Digitonin til en krystallinsk, uopløselig Additionsforbindelse, der indeholder 1 Molekyle af hver Komponent, medens Sterinernes Estere ikke lader sig fælde af Digitonin.

Først i Løbet af Sommeren 1932 erkendte man, at alle Sterinerne, som man tidligere havde tillagt en helt anden Konstitutionsformel, var Derivater af Kulbrinten Cyclopenteno-fenantren, og Cholesterinets Konstitution blev samtidig med Sikkerhed fastslaaet.

Cholesterinet, hvis empiriske Formel er $C_{27}H_{46}O$, indeholder altsaa 3 sex-leddede og 1 fem-leddet Ring og har 1 Dobbeltbinding og 1 OH-Gruppe, der sidder i hver sin Ring. I den fem-leddede Ring findes en 2 Steder forgrenet Sidekæde paa 8 Kulstofatomer. Allerede i 1919 paa-

vistes det kemiske Slægtskab mellem Galdesyre og Steriner, idet det lykkedes at omdanne Koprosterin til en Galdesyre ved Nedbrydning af Sidekæden ved den yderste Forgrening. Senere har det vist sig,



Cholesterin.

at ogsaa flere andre biologisk aktive Stoffer konstitutionskemisk horer til samme Gruppe, saaledes foruden Sexualhormonerne, hvis Forhold skal omtales i et særligt Afsnit, Binyrebarkhormonet. Vitamin D og Hjertegiftene af Digitalis- og Strophantusarter.

Syntese og Destruktion.

Medens man tidligere regnede med, at Cholesterinet i Organismen udelukkende hidrørte fra det exogent tilførte Cholesterin i Næringen, er der nu ingen Tvivl om, at Cholesterin kan syntetiseres i den dyriske Organisme.

Spørgsmaalet om Syntese er herhjemme gjort til Genstand for indgaaende Undersøgelser af *H. Dam* (58, 60), der ved Sammenligning af Cholesterinindholdet i Kyllinger med Indholdet i ikke udrugede Æg eller nyudrugede Kyllinger af samme Høne fandt en Forøgelse af Cholesterin efter Udrugningen. Ogsaa lignende Forsøg udført af *Thannhauser & Schaber* (218) og *Kenzo Kusui* (129) viste en ringe Forøgelse.

En Række forskellige Balanceforsøg saavel paa Dyr som Mennesker viste, at Cholesterinudskillelsen var større end Tilførselen; det maa herefter betragtes som paavist, at Cholesterinbalancen er negativ under fysiologiske Ernæringsbetingelser. Da Plantekost ikke indeholder Cholesterin, men kun uresorberbare Plantesteriner, maa Planteædere dække hele deres Cholesterinbehov ved Syntese. Paa den anden Side viser Undersøgelser af *H. Dam* (59) (paa Kyllinger) og af *Page & Menschick* (160) (paa Kaniner), at Cholesterin ogsaa under visse Forhold kan destrueres i Organismen, idet der ved Balanceforsøg kan paavises et Svind. At der ogsaa hos Mennesket kan finde en Nedbrydning Sted af Cholesterin, er i høj Grad sandsynliggjort ved *Schönheimers* (197) Undersøgelser over Sterinstofskiftet hos en 29-aarig Kvinde med Xanthomatose og betydelig Hypercholesterinæmi. Ved fuldstændig cholesterinfri Diæt (Plantekost) faldt Serumcholesterinet i Løbet

af 50 Dage fra 850 til ca. 350 mg%; medens der samtidig forsvandt ca. 20 g Cholesterin fra Serum, var Sterinudskillelsen ialt kun 5 g, hvilket kun kan forklares ved, at der har fundet en Destruktion Sted i Vævene. Hvilke Faktorer, der har Betydning for Syntese og Nedbrydning af Cholesterin i Vævene, er ukendt, men det er sandsynligt, at Forstyrrelser i saavel Syntese, Destruktion som i Excretion spiller en betydningsfuld Rolle ved Opstaaelsen af Hyper- og Hypocholesterinæmier.

Ved en Række Balanceforsøg paa Mus fandt *Schönheimer & Breusch* (199) positiv eller negativ Cholesterinbalance, alt efter Forsøgsbetingelserne. Naar Musene fodredes alene med Brød, syntetiseredes i 1 Maaned lige saa meget Cholesterin, som Dyrene indeholdt til at begynde med, ved Tilførsel af smaa Mængder Cholesterin syntetiseredes mindre og ved Tilførsel af store Mængder Cholesterin destrueredes en betydelig Del. Iøvrigt viste det sig, at Galdesyrerne forøgede Destruktionen, sandsynligvis paa Grund af en mere fuldstændig Resorption af Cholesterin fra Tarmen. Destruktionen finder altsaa Sted i selve Vævene, efter at Resorptionen har fundet Sted. Store Mængder Fedt eller Carotin havde ingen Virkning paa Cholesterinbalancen.

Hvilke Organer, der har Betydning for Cholesterinsyntesen, ved man intet sikkert om, man har ment, at flere Organer, bl. a. Lever, Milt og Binyrer spiller en Rolle i denne Henseende.

Resorption og Udskillelse.

Medens Cholesterin og bestraalet Ergosterin let resorberes fra Tarmkanalen, har det vist sig, at Plantesterinerne, specielt den Cholesterinet kemisk nærstaaende Sitosterin, ikke resorberes i paaviselig Mængde, og i Ductuslymfen hos Kaniner kunde ikke paavises Spor af Plantesteriner, ligesom Fodring med Sitosterin ikke medførte Aflejring i Kaninens Aorta. (*Schönheimer & Medarb.* (17, 196)).

Plantesteriner, injiceret intravenøst, indfanges af Depoterne og fjernes ret hurtigt ved Udskillelse gennem Tarmen. (*Dam & Starup* (61)).

Medens man tidligere antog, at Cholesterinet væsentlig udskilles med Galden, er det nu fastslaaet, at Hovedudskillelsen foregaar gennem Tarmvæggen, dels ved Forsøg paa Galdefistelhunde, hvorved ikke fandtes nedsat Udskillelse efter Anlæggelse af Fistlen (*Sperry* (204), *Beumer & Hepner* (19)), dels ved direkte Paavisning af Sterinudskillelse i en Blindsæk af Tarmen (*Schönheimer & Behring* (198)). Den gennem Tarmen udskilte Sterinmængde er ca. 1 g i Døgnet, undertiden betydeligt mindre. Udskillelsen med Hudsekreter er det vanskeligt at bestemme kvantitativt, men den er efter Beregninger anslaaet til ca.

0,1—0,2 g hos sunde Mennesker. En ikke ringe Mængde Cholesterin udskilles gennem Mælken.

Kaufmann & Mühlbock (113) fandt ved Cholesterinbalanceforsøg hos Kvinder i Puerperiet fra 10. til 41. Dag en Cholesterinudskillelse, der var 15,3 g større end Tilførselen, og med Mælken udskiltes i Løbet af de 31 Dage 5,8 g Cholesterin; der stilles saaledes under Laktationen ganske særlige Krav til Organismens Cholesterinsyntese.

I Urinen findes kun Spor af Cholesterin, ca. et Par mg pr. Liter. Plantædere synes ikke at udskille andet Sterin med Fæces end det Plantesterin, Føden indeholder. (*Schönheimer* (195)). Hovedmængden af Sterinfraktionen i Fæces hos Mennesket udgøres af Koprosterin, der antages opstaaet ved bakteriel Omdannelse af Cholesterin i Tarmen. Desuden findes en ringe Mængde af et tredje Sterin, Dihydrocholesterin, der er isomerisk med Koprosterin. Det dannes i smaa Mængder i Organismen af Cholesterin. Medens det normalt kun forekommer i meget ringe Mængde i Legemet, kan det findes i Excreter i relativt store Mængder, idet det ligesom Koprosterinet, der opstaar i Tarmen, ikke kan resorberes. Ved denne Resorptionsforskel kan Organismen altsaa selv adskille Cholesterinet og Dihydrocholesterinet.

Schönheimer (197) fandt i det omtalte Tilfælde af Hypercholesterinæmi p. Gr. a. Forstyrrelse af *Cholesterinudskillelsen* hos en Kvinde en Tiltagen af Dihydrocholesterin i Blodet, hvilket forklares ved, at sidstnævnte Stof, der stadig opstaar i smaa Mængder ved Hydrering af Cholesterin, langt vanskeligere nedbrydes end Cholesterin, hvorfor ikke alene den absolutte, men ogsaa den relative Mængde vil stige. Det antages derfor, at Serums Indhold af Dihydrocholesterin er et Maal for, i hvilken Grad Tarmens cholesterinudskillende Evne er nedsat.

Blodets Cholesterinindhold.

I Blodet forekommer Cholesterinet, dels i Serum, dels i Blodlegemer og her udelukkende som frit Cholesterin. Efter *Bürger & Beumer* (45) indeholder 1000 g Erythrocyter normalt ca. 1 g Cholesterin, medens Leucocyternes Cholesterinindhold i et Tilfælde af Leucæmi fandtes væsentlig højere (4,8 g Cholesterin i 1000 g Leucocyter). *G. C. Brun* finder (1939) Værdier mellem 125 og 150 mg % Cholesterin i Erythrocyterne hos Mænd og Kvinder (39 b).

De normale Værdier i Serum omtales nærmere senere, normalt findes omkring 150 - 200 mg % Totalcholesterin, hvoraf ca. 30 % frit Cholesterin og ca. 70 % som Cholesterinester af de højere Fedtsyrer, Palmitin-, Stearin- og Oliesyre. Exogen Hypercholesterinæmi efter alimentær Cholesterintilførsel spiller hos Mennesket en meget underord-

net Rolle. *Ssokoloff* (206) fandt efter Tilførsel af 3 Gange 3 g Cholesterin i Løbet af 3 Dage ingen Stigning af Blodcholesterinet hos 2 sunde Mennesker. Efter Fodring med Olivenolie og Oliesyre har man hos Dyr i flere Tilfælde kunnet paavise Hypercholesterinæmi, medens en Række Undersøgelser paa Mennesker ikke har vist nogen regelmæssig eller udtalt Stigning af Cholesterinet (*N. J. Nissen* (157, S. 68)). Efter Tilførsel af 5 g Cholesterin opløst i en større Mængde Fedt eller Olivenolie (*Bürger & Habs* (46)) er iagttaget en Stigning i Serumcholesterinet. Undersøgelser herhjemme har vist, at hele denne Stigning skyldes Fedtstoffet (*G. Brun* (38)). I intet Tilfælde fandtes hos samme Person mindre Udslag efter Belastning alene med 80 g Olivenolie end efter Indgift af 4 g Cholesterin opløst i 80 g Olivenolie. *Chaikoff, Gavack & Kaplan* (49) fandt efter Indgift af 100 ccm Olivenolie hos sunde Mennesker, i 6 af 7 Tilfælde ingen tydelig Virkning paa Cholesterinspejlet i Blodet inden for 10 Timer. Heller ikke i 1 Tilfælde af Xanthomatose med Totalcholesterin 322—470 mg% fandtes Ændring i Cholesterinmængden efter Olivenolie.

Gardner & Gainsborough (73), som har udført omfattende Undersøgelser over Blodcholesterinet, fandt, at Cholesterinindholdet under Faste varierede en Del hos forskellige sunde Individer, medens det hos den enkelte holdt sig ret konstant. Et enkelt Maaltid bevirkede ingen Ændring i Cholesterinspejlet, medens Svingninger i Cholesterinindholdet kunde fremkaldes ved længere Tids cholesterinrig eller cholesterinfattig Diæt.

Bruger & Somach (37) fandt ved Analyser indenfor 4 Timers Fasteperiode hos 9 normale Mennesker Middelafrigvelser i Cholesterin $\pm 3,9\%$ med Grænser fra $\pm 1,8$ til $\pm 6,8\%$; og Indgift af Føde havde ingen konstant Virkning paa Cholesterinindholdet i Blodet, hverken lige efter eller senere. Disse og andre Undersøgelser tyder paa, at Cholesterinet hos det enkelte Individ i det store og hele forbliver konstant og ikke paavirkes af Fødeindtagelse, naar ikke mere protraherede Forandringer finder Sted. Sæsonsvingninger i Blodcholesterinet synes heller ikke at finde Sted. Ved gentagne Undersøgelser gennem lange Perioder (indtil 3 Aar) hos de samme Individer har man fundet en relativ Konstans af Totalcholesterinet i Serum hos det enkelte Individ (*Gardner & Gainsborough* (73), *Sperry* (205), *Gildea, Kahn & Man* (77)).

Experimentel Cholesterinsteatose.

Planteådere (specielt Kaniner) kan, i Modsætning til Kødådere, kun meget vanskeligt eliminere eller omdanne tilført Cholesterin, og der kan derfor ved fortsat Cholesterinfodring meget let fremkaldes ali-

mentær Hypercholesterinæmi med Ophobning og Aflejring af Cholesterin i Blod og Væv. (*Anitschkow* (2), *Schönheimer* (194) o. a.). Kaninens Serumcholesterin, der normalt er ret lavt (ca. 40—60 mg%), kan herved stige enormt, til 800 mg% eller mere. *Kirchgessner* (116) fandt endog — efter dgl. Indgift af 1,5 g Cholesterin kryst. (»Merck«) i 2 Mdr. (ialt 85 g) — en Cholesterinværdi, der var 23 Gange saa høj som Normalværdien. *Anitschkow & Chalutow* (3) har vist, at der ved Cholesterinfodring hos Kaniner fremkaldes en Ophobning af dobbeltbrydende Cholesterinestere i Milt, Knoglemarv, Lever og Lymfeglandler i ganske bestemte Celler i disse Organer, de reticulære Celler og Endotelcellerne, der viste en udtalt Hyperplasi. En analog Tilstand med denne experimentelle Cholesterinsteatose i det reticulo-endoteliale System forekommer hos Mennesket under visse Forstyrrelser i Cholesterinstofskiftet, ved Lipoidcellehyperplasi ved diabetisk Hypercholesterinæmi og Xanthomatose.

Mest modtagelig for Cholesterinaflejring er hos Kaniner dog Aortas Intima, i hvilken der fremkaldes atheromatøse Forandringer, der frembyder stor Lighed med Atheromatose hos Mennesket. Medens spontane Intimaforandringer af denne Art ikke er sjældne hos Mus, er saadanne aldrig set hos Kaniner. Samtidig Tilførsel af Jod i en eller anden Form synes at nedsætte Cholesterinretentionen hos Kaninen. Flere Undersøgere har saaledes efter Fodringen fundet et hurtigere Fald i Blodcholesterinspejlet hos de Dyr, der havde faaet tilført Jod end hos Kontrolldyrene; ligeledes kunde *Liebig* (140) forhindre Aortaforandringerne hos ca. 75% af Dyrene ved Jodindgift.

Den experimentelle Atheromatose hos Kaninen har givet Anledning til en Række Undersøgelser over Sammenhængen mellem alimenter Hypercholesterinæmi, Hypertoni og atheromatose Karforandringer (*Thölldte* (223)), men det har vist sig, at selv betydelig Cholesterinforøgelse i Blodet ikke behøver at medføre Blodtrykstigning, saaledes at der i hvert Fald ikke findes nogen direkte Relation mellem Hypercholesterinæmi i Almindelighed og Blodtryksforøgelse, og heller ikke hos Mennesket er der, selv om *Westphal* (228) o. a. har fundet forøget Blodcholesterin i mange Tilfælde af Hypertoni, paavist nogen causal Forbindelse. *Bürger & Möbius* (47) finder ingen Cholesterinstigning hos Patienter med essentiel Hypertoni; desuden viser kliniske Erfaringer specielt ikke Blodtryksforøgelse ved flere Sygdomme, f. Ex. Nefrose, der ofte ledsages af Hypercholesterinæmi (*Bürger* (44) S. 688). Ved Undersøgelser over Forekomst af Hypercholesterinæmi og Arteriosclerose hos Mennesket fandt *Mjassnikow* (151) Hypercholesterinæmi ved Sclerose af Aorta og Coronararterier, men derimod normale Værdier ved

perifer Sclerose og essentiel Hypertoni. *Thannhauser* (217, S. 507) mener, at der hos Mennesket ikke findes nogen Aarsagssammenhæng mellem Hypercholesterinæmi og Arteriosclerose, og at Cholesterinforøgelsen i Blodet, naar en saadan findes, ikke er Tegn paa en Forstyrrelse i Udskillelsen, men paa en forøget Lipoidtransport. Ved Overdosering af det beslægtede Sterin, Vitamin D (bestraalet Ergosterin) kan derimod fremkaldes Forkalkninger i Arterierne. Hos en 7-aarig Pige, der havde taget Præparatet i flere Aar uden Kontrol, fandt *Eisler* (65) saaledes røntgenologisk svær Arteriosclerose strækkende sig helt ud i de perifere Arterier.

Binding til Serumprotein.

Cholesterin i Serum forekommer i en Form, der ikke direkte lader sig udryste med Æther (se *Dam* (60, S. 21)), antagelig bundet til Protein-stofferne, specielt til Globulinerne. *Theorell* (222) finder Maximum for Udrysteligheden med Æther ved en p_H omkring Globulinernes isoelektriske Punkt og mener ikke, at Albuminerne binder Cholesterin ved Blodets Reaktion.

Saponinbinding.

Det fri Cholesterin (i Modsætning til Estercholesterin) er som nævnt i Stand til at indgaa Forbindelse med Saponiner og saponinlignende Stoffer, hvorved disse taber deres hæmolytiske Evne. *Leupold & Bogendorfer* (136) fandt hos cholesterinfodrede Marsvin forøget Resistens over for Forgiftning med Difteritoxin og antager, at der ogsaa her foregaar en kemisk Toxinbinding i Lighed med Saponinafgiftningen, medens *Beumer* (18) er af den Anskuelse, at det snarere drejer sig om en uspecifik Virkning af det reticuloendoteliale System ved Cholesterinophobningen i Reticuloendotelierne.

B. De vigtigste Former af Hyper- og Hypocholesterinæmi hos Mennesket.

Serumcholesterinet findes forøget (eller nedsat) ved en Række patologiske Tilstande. En fysiologisk korrekt Inddeling af de forskellige Former af Hyper- eller Hypocholesterinæmi kan ikke gennemføres, da man i mange Tilfælde mangler dybere Kendskab til Genesen. Exogent betinget Hypercholesterinæmi af alimentær Oprindelse spiller, som allerede omtalt, en meget ringe Rolle hos Mennesket under normale Forhold, da selv Indgift af betydelige Mængder Cholesterin ikke med-

fører nogen længere varende Cholesterinforøgelse i Blodet. Der kendes derimod sjældne Tilfælde, hvor primære Forstyrrelser i det elementære Cholesterinstofskifte (spec. vedrørende Cholesterinudskillelsen) bevirker en Ophobning af Cholesterin i Blodet, tillige findes ofte saavel Forskydninger i Mængde-Forholdet mellem frit Cholesterin og Cholesterinester eller mellem de enkelte Lipoidfraktioner i Blodet som Lipoidaflejninger i bestemte Væv, betinget af en særlig Affinitet hos disse. Blodcholesterinforøgelsen ved primære Forstyrrelser i Cholesterinstofskiftet benævnes *primær* eller *essentiell Hypercholesterinæmi*. I Modsætning hertil taler man om *sekundær Hypercholesterinæmi*, naar Forøgelsen optræder sekundært ved patologiske Tilstande af forskellig Art (f. Ex. Lipoidnefrose og Leversygdomme).

Primær Hypercholesterinæmi.

Et betydningsfuldt Bidrag til Klarlæggelsen af den primære Hypercholesterinæmis Genese er givet af *Schönheimer* (197) ved en meget indgaaende Undersøgelse af det samlede Cholesterinstofskifte i det tidligere omtalte Tilfælde af Xanthomatose med udtalt Hypercholesterinæmi (ca. 850 mg%). Det viste sig, at Cholesterinophobningen i Blodet, der hovedsagelig fandtes i Form af Cholesterinester, skyldtes en stærkt nedsat Evne til at udskille Cholesterin. Paa blandet Kost udskiltes kun en ringe Mængde Sterin med Fæces, og Mængden af Dihydrocholesterin i Serum var betydelig forøget som Tegn paa nedsat Cholesterinudskillelse gennem Tarmslimhinden. Efter at Pt. var sat paa fuldstændig Plantekost, i hvilken der ikke forekommer resorberbare Steriner, indtraadte i Løbet af kort Tid (ca. 50 Dage) et betydeligt Fald i Serumcholesterinet, der udelukkende angik Cholesterinester. Pts Cholesterinstofskifte frembød altsaa stor Lighed med Planteædernes. Cholesterinet kunde let resorberes, men ikke udskilles, hvilket medførte Ophobning, ikke alene i Blodet, men ogsaa i bestemte Væv, bl. a. Seneskeder. Saadanne Aflejninger ved det Sygdomsbillede, der oftest benævnes »Xanthomatose«, viser sig i Reglen som flade eller tuberøse, lokaliserede, gule Fortykkelser paa Huden eller som mere tumorlignende Dannelser i Subcutis, i det fibrose Væv i Ledkapsler o. l. *Pinkus & Pick* (167) har først vist, at alle disse Former er karakteriseret ved Indhold af dobbeltbrydende Substans, der kemisk viser sig at være Cholesterin, lejret intracellulært og navnlig i Form af Cholesterinester. Efter *Urbach* (227) benævnes saadanne Cholesterinaflejninger *Xanthelasma* (resp. Xanthelasmatose). De kan være opstaaet som Følge af en almen Cholesterinstofskiftforstyrrelse (Infiltrations-Xanthelasmer) eller paa Grund af en lokalt forøget Cholesterin-

frigørelse i Cicatricer o. l. (Resorptions-Xanthelasmer, tidligere benævnt Pseudoxanthom). Betegnelsen *Xanthom* (= Xanthoblastom) forbeholdes derimod den ret sjældne Nydannelse (Blastom), som viser en udtalt Tendens til infiltrativ Vækst i Omgivelserne, og for hvilken Lipoidophobningen fra Begyndelsen af er typisk. Tumores, i hvilke der som Tegn paa regressive Forandringer optræder dobbeltbrydende Substanser, benævnes *Xantheloider*; primært kan disse være ægte Blastomer eller Granulomer. Naar Xanthelasmerne i enkelte Tilfælde danner mange, store Tumores (Xanthelasma tumoriforme), drejer det sig altsaa ikke om ægte Tumores, men om hyperplastiske Dannelser, som i Reglen forsvinder igen, naar Aarsagen, Hypercholesterinæmien, hæves.

Xanthelasmatoserne kan ikke alene være begrænsede til Huden, undertiden ses ogsaa en visceral, en cerebral eller ossøs Lokalisation. Af de interne Former har *Hand-Schüller-Christian's* Syndrom særlig Interesse. Det er karakteriseret ved Triaden: Exoftalmus, Diabetes insipidus-lignende Symptomer og Defekter i Knoglerne, specielt i Kranieknoglerne, Columna og Pelvis. I Stedet for Knoglevævet findes svovlgule Vævsmasser, som indeholder talrige Celler med Ophobning af Cholesterinester. Fælles for Xanthelasma, Xantheloid og Xanthom er altsaa Optagelsen af Cholesterinester i Celler, der derved omdannes til Lipoidceller, der histokemisk er karakteriseret ved Ophobning af dobbeltbrydende Cholesterinestere. Medens Cholesterinet ved Xanthelasmatoserne altid findes intracellulært, forekommer der ved en helt anden Form for Cholesterinlipoidose extracellulær Cholesterinaflejring (Extracellulær Cholesterinose, *Kerl-Urbach*). Ved Xanthelasmatoserne er Cholesterinindholdet i Blodet forøget i Flertallet af Tilfældene (særlig Cholesterinester).

Henschens (92) Afhandling om *Christians* Syndrom og dets Forhold til almindelig Xanthomatose indeholder udførlig Kasuistik med Angivelse af Blodcholesterinværdierne i en Række Tilfælde.

Er Leveren inddraget i Xanthomforandringerne, vil Esterdannelsen være nedsat, og der vil da væsentlig være ophobet frit Cholesterin. *Thannhauser & Schaber* (219), der først har vist, at Leverparenchymbeskadigelse medfører et Fald i Blodets Cholesterinesterindhold (»Estersturz«), tillægger Leveren afgørende Betydning for Opretholdelse af normal Esterkvotient i Blodet. Af særlig Interesse er det, at der i enkelte Tilfælde af Xanthelasma er paavist familiært optrædende Hypercholesterinæmi (*Henschen* (92)). *Ræder* (182) har beskrevet et Tilfælde af *hereditær Hypercholesterinæmi*, nedarvet som dominant Egenskab, hvor der ikke fandtes nogen Defekt i Eliminationen af Cholesterin. Endvidere er et Tilfælde af essentiel Hypercholesterinæmi

(812 mg %) med Xanthomatose af Huden og familiær Cholelithiasis iagttaget af Panzel (161). Foruden ved Infiltrationsxanthelasmato-serne og *Hand-Schüller-Christian's* Syndrom kan Blodcholesterinet ogsaa være forøget ved andre Former af almen Lipoidose paa Grund af indgribende Forstyrrelser i Lipoidstofskiftet. Det er her andre Lipoider, der ophobes i Cellerne, ved Morbus *Gaucher* Cerebrosider (Kerasin) og ved Morbus *Niemann-Pick* Phosfatider (Lecitin).

Den vegetabiliske Diæts Betydning for Cholesterinfaldet i Tilfælde af Xanthelasmatose fremgaar ogsaa af 2 af *Schilling* (191) meddelte Tilfælde. I det ene med store tofusagtige Aflejringer var Totalcholesterinet 852 mg%, hvoraf 50 mg% frit Cholesterin og 802 mg% Ester. Efter ren Plantediæt sank Blodcholesterinet til 300 mg%, hvoraf 180 mg% Ester. I det andet Tilfælde med store flade Xanthelasmaer paa Huden fandtes derimod væsentlig en Ophobning af frit Cholesterin (657 mg% Totalcholesterin, hvoraf 576 mg% frit). Efter Diæt sank Totalcholesterinet til 152 mg%. Ved Beregning fandtes i begge Tilfælde, at ca. 20 g Steriner under Behandlingen var forsvundet fra Blodet.

Ved Xanthelasmaudvikling findes imidlertid ofte en eller anden Sygdom, hyppigst Ikterus eller Diabetes, som gennem Hypercholesterinæmi sekundært fører til Cholesterinaflejringer.

Tilfælde, i hvilke den til Grund liggende primære Stofskiftetofstyrrelse ikke kan diagnosticeres, kan give Anledning til Forveksling med essentiel Hypercholesterinæmi med Xanthelasmatose.

Sekundær Hypercholesterinæmi.

Endelig skal omtales de vigtigste Tilstande, der kan foraarsage en sekundært optrædende Cholesterinforøgelse i Blodet. *Hepatogen* Hypercholesterinæmi forekommer ret hyppigt, idet enhver Lever- eller Galdevejslidelse, der ledsages af Ikterus, paa et eller andet Tidspunkt kan give Hypercholesterinæmi, uden at der findes noget parallelt Forløb mellem Cholesterin- og Bilirubinværdierne i Plasma. Specielt er Værdierne forøget ved Staseikterus; ved Hepatitis findes i nogle Tilfælde høje, i andre lave Værdier. Ved akut Ikterus vil lave eller normale Værdier tale for Hepatitis og imod Staseikterus (*Geill* (75)), medens høje Værdier har mindre diagnostisk Betydning. Ogsaa ved Levercirrhose findes hyppig forøget Cholesterinindhold i Blodet. Vedvarende mekanisk Ikterus med Aflukning af duct. choledochus vil bevirke en Aftagen af Estercholesterin i Forhold til Totalcholesterinmængden til $\frac{1}{3}$ eller mindre. Ogsaa ved Leverlidelser uden Ikterus, spec. Cirrhose kan ses en Formindskelse af Esterkvotienten i Serum.

Ved akut *Nefritis* findes enten normale eller let forhøjede Værdier i Serum. Der er ikke paavist nogen Relation mellem Nyrefunktion og Cholesterinindhold i Serum. Ved *Nefroser* er Hypercholesterinæmien ofte stærkt udtalt og kan naa indtil 5—10 Gange Normalværdierne. Fedtfri Diæt er uden Indflydelse paa denne Forøgelse. Mekanismen ved dens Genese er ikke helt opklaret, muligvis drejer det sig om en Frigørelse af Cholesterin ved Cellehenfald forskellige Steder i Organismen som Tegn paa stærke degenerative Forandringer, *cytolytisk* Hypercholesterinæmi. Ved Nefroser findes ofte Cholesterin i Urinen udover det ringe Spor (c. 2 mg pr. l), der normalt forekommer, formentlig frigjort fra henfaldende Epitelceller og Cylindre (*Bürger* (44) S. 663). En saadan forøget Cholesterinudskillelse gennem Urinen (*Cholesterinuri*) kan ikke opstaa alene paa Basis af Hypercholesterinæmi, men forekommer kun, hvor der tillige findes Nyrelæsion. *Falk & Siebenrock* (70) har saaledes vist, at Diabetikere med Lipæmi kun faar Lipuri ved samtidig Nefritis, og *Genck* (76) kunde ved Hundeforsøg først fremkalde Cholesterinuri efter Nyrelæsion med Uran. Det har iøvrigt vist sig, at Cholesterinuri kan forekomme ogsaa ved andre Nyrelidelser, hvor degenerative Forandringer af Cellerne spiller en Rolle. *Bürger* (44) har ved kvantitativ Cholesterinforøgelse i Urinen ikke fundet nogen Parallelisme med Nyrelidelsens Grad (ved *Windaus'* Metode). Undersøgelser over Cholesterinurien ved Hyperlipæmi er herhjemme foretaget af *Bing & Starup* (22), der fandt, at Cholesterinurien maalt ved Udskillelsen af Totalcholesterin var uafhængig af baade Diuresen og Cholesterinindholdet i Blodet.

Ved *Karlidelser* er i en Del Tilfælde paavist Hypercholesterinæmi, uden at man, som tidligere omtalt, har paavist nogen causal Sammenhæng mellem Cholesterinforøgelsen og Karforandringerne. Forbigaaende Forøgelse af Blodcholesterinet kan findes i Forbindelse med *Fedttransport* i Organismen, under Inanition, ved Belastning med cholesterinfrie Fedtstoffer og Olier. Ved større *Aareladninger* paa Kaniner forekommer en Forøgelse af alle Lipoidfraktioner i Serum, efter *Starups* Undersøgelser (207) forarsaget ved Erythrocyttabet. Ogsaa hos Mennesket skal efter svære Blødninger være iagttaget Hyperlipæmi. Under Infektionssygdomme er oprindeligt af *Grigaut* (82) paavist karakteristiske Forandringer i Blodcholesterinspejlet, idet man ved svære Infektioner finder et Cholesterinfald under Feberstadiet og en Stigning i Rekonvalescensen til overnormale Værdier. *Ewert* (69) har experimentelt kunnet fremkalde et saadant Cholesterinfald baade hos Kaniner og Mennesker ved aseptisk Feber og antager, at Hypocholesterinæmien er betinget af Temperaturforhøjelsen i sig selv.

Flere Undersøgere har endelig i de senere Aar paavist en Virkning paa Blodcholesterinet ved *A-Vitamintilførsel* (*Jusatz* (108), *Collazo, Torres & Sanchez Rodriguez* (55)). Disse fandt saaledes ved experimentelt fremkaldt A-Avitaminose en Formindskelse af Cholesterinværdierne i saavel Blod som Organer, medens Værdierne var tydelig forøgede ved Overdosering (Hypervitaminose).

Ved *Psoriasis* skal i mange Tilfælde være paavist Hypercholesterinæmi (*Deneke* (62)), ligesom Belastningsprøver har vist abnorme Forhold. Paa Basis heraf er Sygdommen betragtet som en særlig (epidermal) Form af Lipoidose (*Grütz* (85)).

Hypocholesterinæmi.

Nedsat Blodcholesterin forekommer — foruden ved akute Infektionssygdomme — ved svære Anæmier, maligne Tumores, Kakeksi, kronisk Underernæring. *Wirta* (232), der undersøgte Serumcholesterin ved Lungetuberkulose, fandt Hypocholesterinæmi i 66 % af Tilfældene. i de febrile Tilfælde hos 83 %, i de afebrile Tilfælde hos 40 %. Hvis Cholesterinet gennem længere Tid forblev højt eller var stigende, var Prognosen god (i 82 %), og omvendt daarlig ved Fald (i 90 %). *Schally* (187) har ved visse Tarmlidelser (*Colitis ulcerosa*) fundet Hypocholesterinæmi og antager, at der her foreligger en Resorptionforstyrrelse.

De vigtigste hidtil omtalte Blodcholesterinforandringer hos Mennesket er anført i Skema I, medens de Forandringer, der maa sættes i Forbindelse med de endokrine Glandlers Funktion under normale og patologiske Forhold (her benævnt hormonal Cholesterinæmi), findes særlig omtalt i det følgende Kapitel.

SKEMA I.

1. *Hypercholesterinæmi ved primære Forstyrrelser i Lipoidstofskiftet (Lipoidoser).*
 - a. *Almen Xanthelasmatoze* (Infiltrationsxanthelasmatoze), karakteriseret ved intracellulær Ophobning af Cholesterinester.
 - b. *Hand-Schüller-Christian's Syndrom* kan opfattes som Xanthelasmatoze med ossøs Lokalisation; karakteriseret ved intracellulær Ophobning af Cholesterinester.
 - c. *Primær (evt. hereditær) Hypercholesterinæmi* med eller uden Xanthelasmatoze.

I andre Tilfælde kan Xanthelasmatozen være udviklet under Forløbet af en eller anden Sygdom, der ledsages af sekundær Hypercholesterinæmi. (Visse Tilfælde af Diabetes og kronisk Ikterus).

- d. *Mb. Gaucher*, histokemisk karakteriseret ved intracellulær Ophobning af Cerebrosider (Kerasin).
- e. *Mb. Niemann-Pick*, histokemisk karakteriseret ved intracellulær Ophobning af Phosfatider (Lecitin).

II. *Sekundær Hypercholesterinæmi.*

- a. Ved Sygdomme i *Lever og Galdeveje*, mekanisk Ikterus, undertiden ved Hepatitis, Levercirrhose.
- b. *Nyresygdomme*, spec. Nefrose.
- c. Efter *Belastning* med Fedtstoffer.
- d. *Aareladningshypercholesterinæmi.*

III. *Hypocholesterinæmi.*

- a. *Akute Infektioner.*
- b. Visse Tilfælde af Hepatitis, spec. ved stærk *Leverparenchymbeskadigelse*, akut gul Leveratrofi.
- c. Svære *Anæmier.*
- d. *Maligne Tumores.*
- e. I en Del, ogsaa afebrile, Tilfælde af *Lungetuberkulose.*
- f. *A-Avitaminose.*

KAPITEL III

DE ENDOKRINE ORGANERS INDVIRKNING PAA BLODCHOLESTERINET

Selv om man mangler dybere Kendskab til de enkelte endokrine Organers Stilling i Cholesterinstofskiftet, maa det anses for sikkert, at der findes en Relation mellem Funktionen af bestemte endokrine Glandler og Cholesterinindholdet i Blod eller Væv, ligesom man for nogle Hormoners Vedkommende ved Applikationsforsøg har kunnet paavise en Virkning paa Cholesterinindholdet i Blodet. Genesen af disse Variationer i Lipoidindholdet kan selvfølgelig være vidt forskellig for de enkelte Organer, idet det muligvis i nogle Tilfælde kan dreje sig om Forandringer i Forbindelse med selve Fedtstofskiftet, medens der i andre kan være Tale om en anden Oprindelse, et Spørgsmaal, der nærmere skal drøftes for Gonadernes Vedkommende.

A. Glandula thyreoidea.

Af alle de endokrine Organer har Glandula thyreoidea maaske den mest udtalte Virkning paa Cholesterinindholdet i Blodet.

Ved experimentel Hypothyreoidisme hos Kaniner fandt *Westra & Kunde* (230) forøget Blodcholesterin og omvendt lave Værdier ved Hyperthyreoidisme efter Fodring med torret Thyreoideasubstans. Ligeledes fandt *Didry* (63) efter total Thyreoidectomi paa Hunde en Stigning paa 91% i Løbet af nogle Uger, medens der ved regelmæssige Thyroxininjektioner kan fremkaldes et betydeligt Fald (*Parhon & Ornstein* (163) o. a.).

I Overensstemmelse med de experimentelle Resultater er der ved en Række Undersøgelser konstateret Hypercholesterinæmi ved Myxødem (og Hypothyreoidisme), hvilket har faaet klinisk-diagnostisk Betydning (*Hurxthal* (99), *Gortz* (87)). *Schally* (188) fandt Cholesterinstigning efter Strumectomi.

Allerede 1924 paavistes af *Bing & Heckscher* (21) Hyperlipæmi ved Myxødem og et Fald i Fedtværdierne efter Thyroxin. Ved Morbus Basedowii har flere Undersøgere tilsvarende fundet nedsat Cholesterinindhold i Blodet, men dette er dog mindre karakteristisk end Stigningen ved Myxødem. Man har iøvrigt ment, at Blodcholesterinindholdet i det store og hele var omvendt proportionalt med Basalstofskiftet, men nogen fast Relation findes dog ikke. *Hurxthal* (100) fandt i Tilfælde af nedsat Basalstofskifte uden Myxødem, ogsaa ved Adipositas normalt Blodcholesterin, og han betragter Forekomsten af Hypercholesterinæmi som Udtryk for et latent Myxødem.

Efter *Lévy & Lévy* (138) findes hos Adipositaspatienter med Hypercholesterinæmi større Tolerance over for Thyroxinindgift, selv om der ikke foreligger Myxødem. I saadanne Tilfælde kunde Vægttab ikke opnaas ved kaloriefattig Kost, før Blodcholesterinet ved Thyroxinindgift var nedsat til Normalværdien.

Pugsley (170) har hos Kaniner tillige paavist en cholesterinsænkende Virkning af Hypofyseforlappens thyreotrope Hormon.

B. Pankreas.

Svære Tilfælde af Diabetes er meget ofte ledsaget af Lipæmi. Det drejer sig ikke alene om en Forøgelse af Neutralfedt, men ogsaa af Cholesterin og Fosfatid (*Klemperer & Umber* (118)). Disse fandt Lipæmi i 8 af 9 Tilfælde med diabetisk Acidose.

Bürger (44, S. 665) antager, at Lipæmien som Regel er afhængig af Acidosens Grad og sætter den i Forbindelse med en Fedttransport fra Fedtdepoterne i Analogi med Hungerlipæmien, idet Organismen er henvist til i større Udstrækning at forbrænde Fedtstoffer. Dette Forhold vil dog alene vanskeligt kunne forklare alle Former af diabetisk Lipæmi. Iøvrigt kan denne forekomme, uden at der findes Acidose, og selv i Tilfælde, hvor Hyperglykæmi og Glykosuri ikke lader sig paavise mere. Talrige Undersøgere har fundet en Sænkning af det forøgede Blodcholesterin ved Diabetes efter Insulin. Det er sandsynligt, at det her drejer sig om en indirekte Virkning paa Fedtstofskiftet. Som nævnt kan der i svære Tilfælde af diabetisk Hypercholesterinæmi forekomme Cholesterinaflejringer, bl. a. i Huden (diabetisk Xanthelasmatoze). I et saadant Tilfælde hos en 19-aarig faldt Cholesterinet under Insulinbehandling fra 590 til 200 mg%, medens Aflejringerne, som man i andre Tilfælde har set tabe sig under Insulinbehandling, forblev uforandret (*Elliott* (67)).

C. Binyrerne

Lipoidindhold.

Binyrebarkens Indhold af Lipoider er meget betydeligt. Det drejer sig dels om Cholesterinester, der udgør Hovedparten af Lipoidmængden, dels om en Blanding af Cholesterin, Fedtsyrer og forskellige Phosfatider. Totallipoidindholdet udgør hos Mennesket fra 5—15 % af Glandlen og fra 30—50 % af hele Tørsubstansen. For Cholesterinets Vedkommende drejer det sig i Reglen om næsten 20 % af Tørsubstansen. Allerede dette betydelige Cholesterinindhold, der er næsten 20 Gange saa højt som i Lever eller Nyrer, kunde tyde i Retning af, at Binyrerne paa en eller anden Maade spillede en vigtig Rolle i Lipoidstofskiftet. Medens Fordelingen af Lipoiderne i Barkens forskellige Lag under patologiske Forhold kan frembyde forskellige Variationer, er Lipoiderne under normale Forhold, hos voksne, særlig lokaliseret til *Zona fasciculata* (Landau (130, S.84)).

Ved Fodringsforsøg med Cholesterin kan der deponeres betydelige Mængder i Binyrebarken, og det viser sig her, at der ikke finder en ensartet Aflejring Sted i de forskellige Lag, idet anisotrop Lipoid elektivt aflejres i de 2 inderste Lag (*Zona fasciculata* og *Zona reticularis*), medens isotrope Lipoider findes i hele cortex (Sternberg (209, S. 107)).

Parallelisme mellem Cholesterinindhold i Binyrebarken og Blodet.

Det har nu vist sig, at der i hvert Fald hos Mennesket findes en vis Parallelisme mellem Cholesterinindholdet i Binyrebarken og i Blodet, saaledes at der i mange Tilfælde af Hyperlipoidose af Cortex klinisk er paavist Hypercholesterinæmi, ligesom Blodcholesterinet er fundet lavt i Tilfælde, hvor Barken var smal og lipoidfattig. (Chauffard, Laroche & Grigaut (51), Grigaut (82), Landau (130, S. 90)). At det her i første Række skulde dreje sig om Cholesterin tilført med Føden, er meget usandsynligt, da en midlertidig forøget Cholesterintilførsel hos Mennesket eller Omnivora ikke synes at forøge Cholesterinindholdet i Binyrebarken, saa lidt som i Blodet, og det maa derfor antages, at det ikke blot drejer sig om en Aflejring af Lipoider i Cortex, men at disse ogsaa staar i Forbindelse med Barkens Funktion (Goldzieher (79, S. 95 og 110)).

Teorier om Binyrebarkens Betydning for Cholesterinstofskiftet.

Fra forskellig Side har man forsøgt nærmere at udrede Barkens Funktion i Cholesterinstofskiftet. Chauffard og Grigaut fremsatte saaledes i de ovenfor nævnte Arbejder den Teori, at Binyrebarken ved Sekretion af Cholesterin forårsagede Hypercholesterinæmi ved en

Række vidt forskellige patologiske Tilstande (f. Ex. Diabetes, Mb. Brightii) samt under Graviditeten; i sidste Tilfælde antog de ogsaa, Corpus luteum var i Stand til at syntetisere Cholesterin. De støttede deres Hypotese, dels paa den anførte Parallelisme mellem Cholesterinindhold i Blod og Cortex ved saadanne Tilstande og dels ved Binyre-exstirpationsforsøg paa Hunde (*Grigaut* (82)). Det viste sig her, at ensidig Binyreexstirpation ikke straks viste nogen Forandring i Blodcholesterin, men efter en vis Latenstid indtraadte Hypercholesterinæmi, der varede til 12. Dag, hvorefter Cholesterinindholdet i Blodet sank til det normale ved Slutningen af 3. Uge. Efter Exstirpation af den anden Binyre fandtes ingen Forandringer i Blodcholesterinet. Dette Fund satte *Grigaut* i Forbindelse med en nogen Tid efter Operationen indtrædende vikarierende Hypertrofi og Hypersekretion af den resterende Binyre. Ogsaa *Albrecht & Weltmann* (1) tilskrev for Graviditetshypercholesterinæmiens Vedkommende Barken Betydning for Produktion af Cholesterin. *Aschoff* og Medarbejdere, særlig *Landau* (130, S. 91) forkastede *Grigauts* Hypotese, idet de hævdede, at Binyrebarken var et Depotorgan for Cholesterin, men ikke i Stand til at producere dette. Saaledes gentog *Rothschild* (180) Binyreexstirpationsforsøgene, idet han dog i Stedet for Hunde anvendte Kaniner som Forsøgsdyr. Efter ensidig Epinefrektomi fandtes en gradvis tiltagende Hypercholesterinæmi og Hypertrofi af den anden Binyre, medens Cholesterinindholdet i denne først aftog for derefter at forløbe parallelt med Blodcholesterinet. Imidlertid fandt han i Modsætning til *Grigaut* efter dobbeltsidig Epinefrektomi en langt større Stigning i Blodcholesterinet indtrædende umiddelbart efter Operationen. *Rothschild* sluttede deraf, at Aarsagen til Cholesterinforøgelsen i Blodet er den samme ved én- og dobbeltsidig Epinefrektomi, og Hypercholesteatosen af den resterende Binyre ved énsidig Indgreb maa opfattes som et sekundært Fænomen, som indtræder kort Tid efter Hypercholesterinæmien paa Grund af en Tilførsel og Aflejring af Cholesterin, medens der ikke skulde finde nogen Cholesterinproduktion Sted i Binyren.

Ingen af disse to Teorier kan imidlertid have fuldstændig Gyl-dighed. Der kan næppe være Tvivl om, at *Grigaut* gaar alt for vidt, naar han forudsætter en primær Hyperfunktion af Binyrebarken ved alle de saa vidt forskellige Tilstande, der ledsages af et forøget Lipoidindhold i denne, men at det derfor i alle Tilfælde kun skulde dreje sig om en Ophobning af Lipoider i Barken, som antaget af *Landau* og *Rothschild* maa, som allerede berørt ovenfor, betragtes som usandsynligt. Selv om Hypercholesterinæmien efter dobbeltsidig Epinefrektomi straks synes at tale imod Sekretionsteorien under enhver Form,

kan det dog her dreje sig om saa store Forandringer i det endogene Cholesterinstofskifte, at man ikke alene herpaa kan afvise Muligheden af, at Barken kan spille en Rolle ved Cholesterinsyntese.

Kompensatorisk Hypertrofi og Cortexadenom.

Kompensatorisk Binyrehypertrofi efter énsidig Exstirpation er iøvrigt iagttaget allerede af *Stilling* (210) og *Simmonds* (203). At dette ogsaa forekommer hos Mennesket synes at fremgaa af et af sidstnævnte iagttaget Tilfælde hos en Mand med stærk Atrofi af den ene og voldsom Hypertrofi af den anden Binyre; de vejede henholdsvis knap 2 og 15 g, medens Vægten af begge Binyrer tilsammen hos 50 Individer over 20 Aar laa mellem 7,2 og 14,2 g.

Ikke sjælden forekommer Adenomer i Cortex, ofte i Forbindelse med Hyperplasi, der antagelig er Udtryk for en Hyperfunktion af Glandlen (*Goldzieher* (79, S. 199)). Dette synes at støttes af, at saadanne Hyperplasier er hyppigst i Tilfælde med forøget Lipoidindhold i Cortex, medens de sjældent forekommer i lipoidfattige Organer. *Yovanovitch* (236), der i 3 Tilfælde undersøgte Cholesterinindholdet i Binyrebarkadenomer, fandt et langt større Indhold (ca. det dobbelte) i disse end i det ikke hyperplastiske Nabovæv, hvilket ogsaa kunde tyde paa en forøget Cholesterinproduktion i Forbindelse med Hyperplasien, medens det ikke lader sig forklare ud fra Infiltrationsteorien.

Landau (130, S.67) mener, at det ved alle Former af Cortexadenomer skulde dreje sig om forud tilstedeværende Abnormiteter med displaceret Barkvæv, men da Adenomerne netop ofte forekommer ved ganske bestemte Tilstande, er dette meget usandsynligt.

Blodcholesterin efter Epinefrektomi og Tilførsel af Barkextrakter.

Der er foretaget en Række Undersøgelser over Blodcholesterinet efter dobbeltsidig Epinefrektomi, hvorved *Rothschilds* Fund i det store og hele er bekræftet. Saaledes fandtes efter Indgrebet Hypercholesterinæmi hos Katte (*Elliott* (66)) og Hunde (*Joelson & Shorr* (106)), medens *Baumann & Holly* (15) derimod ikke fandt nogen tydelig Virkning paa Blodcholesterinet efter enkelt- eller dobbeltsidig Epinefrektomi paa Kaniner. *Thaddea & Fasshauer* (216) fandt efter dobbeltsidig Exstirpation paa Katte Serumcholesterin, specielt Ester forøget, medens Cholesterinindholdet i Lever og Muskler aftog. Ved Cortin injektioner svandt disse Forandringer igen. Hos normale Hunde bevirkede Cortininjektioner et Cholesterinfald i Blodet, særlig af Ester. Ogsaa *Yasue* (235) fandt ved lignende Forsøg paa Katte Forandringer i forskellige Organers Cholesterinindhold, som kunde hæves ved dag-

lige Cortininjektioner. *Reiss* (174) kunde ved intravenøs Injektion af Cortin sænke det forøgede Blodcholesterin hos dobbeltsidig epinefrectomerede Kaniner til normale Værdier.

Ved Injektion af Binyrebarkextrakt, Interrenin, fandt *Goldzieher* (78) en Sænkning af Cholesterin paa 50 % 1 Time efter Injektionen, og *Schmitz & Milbradt* (193) efter Injektion af et lignende Extract et hurtigt indtrædende, betydeligt Fald. En Stigning er derimod kun beskrevet af *Marañón & Collazo* (143), som $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ Time efter intravenøs Injektion af Barkhormonpræparat næsten konstant fandt en Forøgelse af mindre end 1 Times Varighed. Ogsaa hos Mennesket fandt *Bauer & Buttu* (14) i 10 af 11 Tilfælde et Blodcholesterinfald 3 Timer efter Injektion af Barkextrakt. Efter *Schmitz & Kühnau* (192) forekommer i Binyrebarken 3 forskellige hormonlignende Stoffer med Virkning paa Blodlipoiderne, Supracortin A, B og C, af hvilke A og C henholdsvis forøger og sænker Blodfosfatidindholdet, medens B virker sænkende paa Cholesterinet. *Lang & Stuber* (132) finder, at Injektion af Fedtsyreester har samme sænkende Virkning paa Blodlipoidindholdet hos Kaninen som disse Extrakter, idet den fosfatidsænkende Egenskab (svarende til Supracortin C) er overvejende ved Estere af Fedtsyrer med faa C-Atomere og den cholesterinsænkende (Supracortin B) ved Ester af Fedtsyrer med højere Antal C-Atomere. Da Injektion af Oliesyreester hos Kanin og Mus bevirkede en Forøgelse af Sterinudskillelsen, mener de, at det drejer sig om en Sænkning af Cholesterinet paa Grund af en forøget Udskillelse.

Blodcholesterinet ved patologiske Forandringer i Binyrebarken.

Man har iøvrigt foretaget Blodcholesterinundersøgelser i Tilfælde med nedsat eller forøget Barkfunktion hos Mennesket. Ved Mb. Addisonii (og efter énsidig Epinefrectomi) forekommer i Reglen lignende Forandringer som ved den experimentelle Binyreexstirpation, nemlig en Stigning; denne er dog forbigaaende og efterfølges af meget lave Værdier. *Marañón & Benitez* (144) fandt saaledes ved Undersøgelse af 154 Tilfælde af Morbus Addisonii i 77 % af Tilfældene lavere Værdier end normalt og i 42 % meget lave Værdier. Den Stigning, man undertiden ser, kan muligvis forklares som et kompensatorisk Fænomen. Som det nedenfor skal omtales, forekommer ofte Barkhypertrofi i Forbindelse med Forandringer i Sexualorganernes Funktion (Virilisme, gentointerrenal Syndrom), og ogsaa i saadanne Tilfælde fandt *Marañón & Benitez* ofte Hypercholesterinæmi; det er imidlertid ikke alene ved Hypertrofierne, men ogsaa ved Nydannelser i Barken, at Cholesterinforøgelse finder Sted. Som Exempel herpaa skal nævnes et af Ass-

mann (8) beskrevet Tilfælde, i hvilket der hos en 37-aarig Kvinde med en stor følelig venstresidig Binyretumor og typiske Symptomer paa Interrenalisme, heterosexuel Udvikling af de sekundære Køns karakterer og Amenorrhoe fandtes et Blodcholesterin paa 370 mg%. Ved Sektion fandtes et Binyreadenom, 17 cm i Diameter; Svulstcellerne frembød Lighed med Cellerne i Zona fasciculata i normale Binyrer.

Man har ogsaa fra forskellig Side søgt at forklare Binyrernes Forbindelse med Lipoidstofskiftet udfra Virkningen paa Blodcholesterinet efter Tilførsel af Barkextrakt. Saaledes mener *Reiss* (174), at Barkhormonet binder Cholesterin i Vævene, saaledes at der til en forøget Funktion af Barken skulde svare en stærkere Binding i Vævene og et lavere Cholesterinindhold i Blodet. Omvendt skulde der indtræde Hypercholesterinæmi ved ophævet Sekretion af Cortexhormon, paa Grund af ophævet Fixation af Cholesterin i Vævene.

Denne Teori vilde altsaa give en Forklaring ikke alene paa den cholesterinsænkende Virkning af Cortin, men ogsaa paa Cholesterinforøgelsen efter dobbeltsidig Epinefrektomi. Derimod vil den vanskeligt kunne bringes i Overensstemmelse med det anførte Forhold, at paaviselig Barkhypertrofi ledsages af Hypercholesterinæmi.

Marañón & Benitez (144) har derfor forkastet *Reiss'* Teori, idet de antager, at Cortexhormonet mobiliserer Cholesterin, fremmer saavel dets Circulation som dets Binding i Organerne. Denne Hypotese er ret løst underbygget, ligesom den er i Strid med det ved de fleste Undersøgelser konstaterede Fald i Blodcholesterinet efter Tilførsel af Barkextrakter.

Alt i alt kan man sige, at forskellige Undersøgelser tyder paa, at Binyrebarken har Betydning for Blodcholesterinregulationen, men det maa anses for usandsynligt, at det her udelukkende eller i første Række skulde dreje sig om en Funktion af det egentlige Binyrebarkhormon.

I det følgende Afsnit skal saaledes gøres Rede for en særlig Side af Barkfunktionen, nemlig den der angaar Sammenspillet mellem Binyrebarken og Gonaderne og Relationen mellem disse og Blodets Cholesterinindhold, idet det navnlig er disse Forhold, der danner Grundlaget for de følgende Undersøgelser og Betragtninger.

D. Gonaderne.

Relation mellem Binyrebark og Gonader.

Paa en Række Punkter har man vist, at der findes et Sammenspil mellem Gonader (resp. Hypofyseforlappen) og Binyrebarken. Allerede 1891 havde *Marchand* (145) tillagt den samtidige Forekomst af Bi-

nyreforandringer og Abnormiteter i Sexualorganerne Betydning, og i 1905 fremkom to Arbejder, af *Fibiger* (72), der i 3 obducerede Tilfælde af Pseudohermaphroditismus femininus fandt Binyrerne forstørrede, og af *Bulloch & Sequeira* (40), der beskrev et Tilfælde af Pubertas præcox og udtalt Virilisme hos en 11-aarig Pige med en stor Binyrebarktumor. I begge disse Arbejder var samlet en Række tilsvarende Tilfælde fra Litteraturen, og senere er publiceret talrige Iagttagelser af saadanne Binyreforandringer i Form af Hyperplasi eller Tumor. Foruden de to nævnte Tilstande Pseudohermaphroditismus femininus og Pubertas præcox er beskrevet flere Tilfælde, hvor en Barktumor har medført Udvikling af heteroseksuelle Kønskarakterer med udtalt Maskulinisering og Atrofi af Ovarierne (Virilisme, Interrenalisme, adrenal Hirsutisme). Saadanne Tilfælde frembyder iøvrigt klinisk stor Lighed med de Forandringer, der ses ved basophilt Adenom i Hypofyseforlappingen, der, som det senere skal omtales, ogsaa ofte ledsages af Binyrehypertrofi.

Experimentelt har man ved Tilførsel af Binyresubstans forsøgt at paavirke Gonaderne. *Hoskins & Hoskins* (97) samt *Mc Kinley & Fischer* (149) fandt saaledes en Forøgelse af Testisvægten hos Rotter efter Fodring med tørret Barksubstans. Undersøgelser over Binyrebarkextrakternes Virkning paa Sexualsefæren er derimod modstridende, idet enkelte angiver en tidligere indtrædende Kønsmodning eller Virkning paa Uterus efter *Swingles* Extrakt, medens det i Almindelighed angives, at dette er uden Indflydelse paa Sexualorganerne. I 1936 har man iøvrigt fra Binyrebarken kunnet isolere et Stof af sterinagtig Karakter, en umættet Diketon, betegnet *Adrenosteron*, der bevirker stærk Vækst af Kapunkammen og er ca. $\frac{1}{5}$ saa aktivt som Androsteron (*Reichstein* (173)), og senere er det paavist, at ogsaa Binyrebarkhormonet har samme Ringsystem som Sterinerne. Der kendes nu flere saadanne Stoffer med Cortinvirkning, af hvilke de mest aktive er *Desoxycorticosteron*, der er syntetisk fremstillet ud fra Stigmasterin og Cholesterin, og *Corticosteron*, der er isoleret af Binyrebarkextrakt. Sandsynligvis produceres i Binyrerne endnu mindst eet Stof, der overgaar de allerede kendte i Virkning. De er alle Derivater af Corpus luteum-Hormonet Progesteron.

Ved Binyrebarktumores og Virilisme er endvidere paavist Andriner (bl. a. Dehydroandrosteron) i betydelig Mængde i Urinen foruden andre ikke normalt forekommende Stoffer af Sexualhormonrækken: efter énsidig Binyreexstirpation er i saadanne Tilfælde fundet et Fald eller fuldstændigt Svind af den udskilte Andrinmængde. Et sikkert Bevis for at den maskuliniserende Virkning udgaar fra Binyrebarktu-

mores, har man i flere Tilfælde, hvor man efter Exstirpation af Tumor har set Forandringerne (abnorm Haarvækst, Mammaatrofi, Amenorrhoe o.s.v.) svinde. Cellerne i saadanne Binyretumores ligner histologisk Cellerne i normalt Barkvæv og maa antages at bevirke en forøget Produktion af aktivt Stof (Hormon).

Krabbe (126) har opstillet en Hypotese til Forklaring af Binyrernes maskuliniserende Virkning, idet han antager, at en Forstyrrelse i Anlægget, der for Gonader og Binyrer ligger tæt ved hinanden, vil kunne bevirke en Dislokation af Celler fra det foetale Ovariums testiculære Marvvæv til Binyreanlægget, hvor de dislocerede Celler kan give Anledning til Hyperplasi eller Tumordannelse med sekundær Virilisering. Hos voksne Mænd med Barktumores findes tilsyneladende ingen seksuelle Abnormiteter, ligesom Binyreforandringer ikke forekommer i Tilfælde af Pseudohermaphroditismus masculinus.

Hos Dyr er i flere Henseender paavist Forbindelse mellem Binyrebarken og Gonaderne, saaledes er der fra forskellig Side beskrevet *histologiske Kønssforskelle i Binyrebarken*, f. Eks. med Hensyn til Lipoidindhold i Zona fasciculata og Udvikling af Barksubstansen, der angives at være betydelig bredere hos Hunmus end hos Hanmus.

Relation mellem Lipoider i Testes og Binyrer.

Ved histokemiske Undersøgelser har det vist sig, at Lipoidreaktionerne er forskellige for Tubuliepitelet og de interstitielle Celler i Testis. For de sidste findes hovedsagelig den for Cholesterinester karakteristiske Reaktion, medens man for Sædepitelet finder Phosfatidreaktion. (Kleinicke (117), Jaffé & Berberich (104, S. 203)). I de interstitielle Celler har man paavist dobbeltbrydende Substanser i større eller mindre Mængde, medens saadanne ikke forekommer i Sædcellerne. Disse Forhold tyder paa, at Cholesterinet særlig forekommer i de interstitielle Celler, selv om de histokemiske Reaktioner aldrig kan give noget helt sikkert Bevis for Forekomst eller Mangel af bestemte kemiske Stoffer i Vævene, da Lipoiderne i den dyriske Organisme næsten altid findes i Blanding. Medens Leydigcellerne allerede fra den tidligste Barndom giver Reaktion for Cholesterinester, kan der først paavises Lipoider i Tubuliepitelet paa det Tidspunkt, Spermiogenesis begynder (se Jaffé & Berberich, S. 208).

Leupold (135) finder en vis Parallelisme mellem Lipoidindholdet i Binyrebarken og de interstitielle Celler i Testes, ogsaa med Hensyn til Lipoidernes kvalitative Sammensætning (Cholesterinester), selv om Lipoidindholdet er meget ringere i Testis end i Binyrerne. Da han efter Epinefrektomi paa Kaniner iagttog Beskadigelse af Sædepitelet mente

han, at Binyrebarken havde en i Forhold til Testes overordnet Funktion, hvad Lipoiderne angaar. *Leupold* foretog i 14 Tilfælde Bestemmelse af Cholesterinindholdet i Tørs substans af Testes og Binyrer hos Menneskét og fandt, at ligesom Variationerne i Cholesterinindholdet i Binyrerne skyldes Cholesterinester, var dette sikkert ogsaa Tilfældet for Testes' Vedkommende, for med tiltagende Koncentration af Totalcholesterin i Testes optraadte dobbeltbrydende Substans i de interstitielle Celler mere konstant og i rigeligere Mængde. Ogsaa *Novak* (158) fandt efter Binyreexstirpation hos saavel Han- som Hunrotter en Hypoplasi eller Atrofi af Genitalia, der var mere udtalt, jo yngre Dyret var paa Tidspunktet for Operationen. Partiel Binyreexstirpation fremkaldte derimod ingen Beskadigelse af Genitalia. Hos Kaniner bevirkede Binyreexstirpation (*Löwenthal* (142)) et Cholesterinfald til $8,4 \text{ ‰}$ i Testes mod $13,7 \text{ ‰}$ hos Kontrolldyret, tiltrods for at dette Indgreb medfører en Stigning i Blodcholesterinindholdet. Flere Undersøgelser viser en Parallelisme mellem Binyrebarkens Udvikling og periodiske Svingninger i Gonadefunktionen hos Brunstdyr. Hos Muldvarpen fandt *Leupold* (135) saaledes meget store Variationer i Barkens Cholesterinindhold. Paa Tidspunktet for Brunst og Testisudvikling (Februar-Marts) udgjorde Cholesterinet 30% af Binyrebarktørs substansen, medens det efter Spermiogenesens Ophør aftog til 5% eller mindre samtidig og parallelt med Cholesterinindholdet i Testes. Efter *Leupold* reguleres Testis' Cholesterinindhold paa en eller anden Maade og som Regulationsorgan kan kun Binyrebarken komme i Betragtning. De Leydig'ske Cellers Lipoidindhold tillægger han (S. 314) Betydning for Testisfunktionen, idet han — i Overensstemmelse med tidligere Forfattere, bl. a. *Plato* (1896—97) og *Friedmann* (1898) — betragter disse Celler som »trofiske Hjælpeorganer« for Sædepitelet. Muldvarpforsøgene tyder *Leupold* saaledes, at Spermiogenesens Varighed er betinget af Binyrebarkens Indhold af Cholesterinester, som han betragter som et Beskyttelsesstof for Sædepitelet. Iøvrigt har Spørgsmaalet om Betydningen af Lipoiderne i Binyrer og Testes spillet en vis Rolle i Diskussionen om Leydigcellernes Funktion og Produktionsstedet for Testishormonet. *Jaffé & Berberich* (104, S. 217) antog, at Hormonproduktionen foregik i de epitheliale Celler, og at Udviklingen af de interstitielle Celler foregaar uafhængig af Sædcellerne; hvad Lipoidindholdet angaar, mente de, at de interstitielle Celler paa en eller anden Maade ligesom Binyrebarken spiller en Rolle i det almindelige Lipoidstofskifte, uden at der bestaar noget Afhængighedsforhold mellem disse og Binyrebarken. *Leupolds* Standpunkt var derimod det, at *Leydig*-Cellerne var underkastet de samme Betingelser i Lipoidstof-

skiftet som Binyrerne, men saaledes at disse maatte betragtes som overordnede Organer med regulatorisk Indflydelse paa Lipoidindholdet i Leydigcellerne, medens de i Sædcellerne optrædende Lipoidmængder er ganske uafhængige af Barken. *Jaffé & Berberich* (S. 255) anfører den Omstændighed, at Cholesterinesterindholdet i Leydigcellerne ved Sygdomme, der sædvanligvis ledsages af Hypercholesterinæmi, varierer betydeligt, imod *Leupolds* Standpunkt, men i Virkeligheden kunde dette Forhold snarere tale for *Leupolds* Antagelse af, at Testis med Hensyn til Cholesterinindhold var underkastet en særlig regulatorisk Indflydelse (fra Binyrebarken). I saa Tilfælde vil det derimod være uberettiget at tale om, at Leydigcellerne ligesom Binyrebarken spiller en Rolle i det almindelige Lipoidstofskifte, eller at de er underkastet de samme Betingelser i dette.

Testishormonets Produktionssted.

Flere Omstændigheder kan imidlertid give Anledning til at betragte Spørgsmaalet om Testis' Lipoidindhold under en anden Synsvinkel. De forskellige Undersøgelser tyder paa, at der findes en uomtvistelig Sammenhæng mellem Lipoidindhold (spec. Cholesterinester) i Binyrebark og Leydigcellerne og dog en vis Uafhængighed af i Forvejen bestaaende Forandringer i det almindelige Lipoidstofskifte. Det vil da ligge nær at undersøge, om Variationerne i Lipoidindholdet i disse Organer ikke snarere bør sættes i Forbindelse med Testis' hormonale Funktion, saa meget mere som dette meget vel vilde være foreneligt med de foreliggende, væsentlig experimentelle Bidrag til Klarlægelse af Testishormonets Produktionssted. *Bouin & Ancel* (1903 og flg. Aar) (31) tilskrev saaledes bl. a. paa Basis af Undersøgelser paa kryptorche og experimentelle Undersøgelser (Vasoligatur og Hemi-kastration) alene Leydigcellerne (glande interstitielle) Produktionen af de hanlige Sexualhormoner. Denne Teori fandt i de følgende Aar Støtte af flere Forskere, bl. a. *Steinach*, der ved Testistransplantationer paa Rotter (1910—13) i Tilfælde med udtalt Hormonvirkning fandt et Billede svarende til det fra Kryptorchisme o. a. Tilstande kendte, tilgrundgaaet Sædepitel, mere eller mindre bevarede Sertoliceller og velbevarede eller endog hypertrofierede Leydigceller. Medens der i *Bouin & Ancels* klassiske Undersøgelser bl. a. var anvendt tilfældigt forekommende patologisk-kryptorche Dyr, har *Sand* (1914—18) (184, 185) experimentelt belyst Spørgsmaalet om Testishormonets Produktionssted i sine Arbejder over Transplantation (Autotransplantation, homolog og heterolog Isotransplantation) samt den experimentelle Kryptorchisme, der gav næsten fuldstændig Sikkerhed for, at Leydigcellerne

har den afgørende Betydning for Testis' Hormonvirkning, og at de hanlige Sexualhormoner produceres i disse Celler, selv om muligvis andre Celler, specielt Sertolicellerne under visse Forhold kan optræde vikarierende (*Sands »Vikartheori«*). Med Henblik paa Elimineringen af det intratubulære Væv viste *Sands* Forsøgsteknik ved experimentel Kryptorchisme sig at være en langt sikrere Fremgangsmaade end f. Ex. Vasoligatur, Transplantation og Røntgenisation ved Studiet af Sexualhormonerne.

Hvad Spørgsmaalet om Hormonernes Produktionssted angaar, har *Sand* saavel for Testis' som Ovariets Vedkommende fremhævet, at det i sig selv er ganske ulogisk og usandsynligt, at en for Organismen saa betydningsfuld Funktion som Hormonproduktionen skulde afhænge af Celler, der som Spermatozoer og Ovula bestandig løsnes og udstødes, og som er meget lidet modstandsdygtige. Det er langt mere rimeligt at antage, at disse Celler er i Stand til at optage Stofferne fra andre.

Ogsaa Undersøgelser over Prolanvirkningen paa Testis, som omtales senere, synes med Sikkerhed at vise, at der i Leydigcellerne findes en Hormonproduktion Sted.

Cholesterinets Betydning for Testisfunktionen.

Det næste Spørgsmaal bliver nu, om Cholesterinet i Leydigcellerne har nogen direkte Betydning for Hormonproduktionen. Der er allerede taget Afstand fra *Jaffé & Berberichs* Standpunkt, der gik ud paa, at Lipoiderne i Binyrebark og Testis kun spillede en Rolle i det almindelige Lipoidstofskifte. At der derimod findes en særlig Relation mellem Binyrebark og Testis med Hensyn til disse Organers Cholesterinindhold synes meget sandsynligt, bl. a. efter de omtalte Undersøgelser af *Leupold*, *Novak* og *Löwenthal*, ligesom *Leupolds* Antagelse af, at Binyrebarken her indtager en i Forhold til Leydigcellerne *overordnet* Stilling yderligere er sandsynliggjort ved den af en Række Undersøgere paaviste *Hypertrofi af Binyrerne efter Kastration*, som ogsaa ses hos flere Dyr efter Ovarieexstirpation. *Leinati* (133) fandt saaledes hos Marsvin og Kaniner en Hypertrofi af Cortex og de accessoriske Binyrer, saaledes at disse bliver makroskopisk synlige. *Korenchevsky & Dennison* (124) paaviste ved en længere Række Undersøgelser over Forandringer i de endokrine Organer hos kastrerede Hanrotter konstant Hypertrofi af saa vel Hypofyseforlappen som Binyrebarken, idet det synes, som om der ved Ophør af Testis' interne Sekretion hæves en hæmmende Virkning paa disse to Organer. Yderligere har det vist sig, at Hypertrofien af Barken fuldstændig kan

hæmmes eller svinde ved Tilførsel af Testishormon. *Poll* (168) iagttog ligeledes, at *Zona reticularis* i Binyrebarken hos Mus svinder under Kønsmodningen, og ved at tilføre infantile Hanmus Testishormon fremskyndes dette Svind, samtidig med, at Kønsmodningen indtræder tidligere. *Leupolds* Teori om, at Binyrebarkens Cholesterin skulde virke »beskyttende« paa Testisepitelet er uholdbar, men maa opfattes som et Forsøg paa at forklare den særlige Relation, der er mellem de to Organers Lipoider. *Korenchevsky & Dennison* antyder, at det ved Binyrehypertrofien efter Kastration skulde dreje sig om en Slags kompensatorisk Virkning. Det synes langt mere nærliggende at antage, at der ved Kastrationen ophæves en normalt tilstedeværende Ligevægtstilstand mellem Binyrebark og Testes (med Hensyn til Cholesterinafgift og -binding), hvilket medfører Hypertrofi af Binyrebarken. Da Cholesterinester desuden specielt er knyttet til de hormonalt aktive interstitielle Celler i Testis, maa det antages, at det specielt er disse, der funktionelt — hvad Cholesterinindhold angaar — er underkastet en Indflydelse af Binyrebarken. Desuden maa der siges at være en vis Sandsynlighed for, at Cholesterinet, hvis kemiske Slægtskab med Sexualhormonerne senere vil blive omtalt, i Leydigcellerne kan have Betydning som Modersubstans for de specifikke Sexualhormoner.

Ovarierne.

Ogsaa for Ovariets Vedkommende har man paa forskellige Maader søgt at faa Klarhed over Lipoidernes Betydning og eventuelle Relation til Funktionen af dette og andre Organer, idet man foruden Blodundersøgelser har foretaget histokemiske eller kemiske Undersøgelser af bestemte Væv. Hovedsagelig drejer det sig om Undersøgelser af følgende Art:

1. Kemiske Lipoidundersøgelser af Organet eller bestemte Vævsafsnit.
2. Histokemiske Undersøgelser.
3. Blodundersøgelser (a. Undersøgelser paa Dyr efter forskellige Indgreb, Kastration, Transplantationsforsøg, b. Applikation af bestemte Hormoner, c. Undersøgelser af klinisk Art).

Lipoiderne i Ovariet.

Hos Mennesket er det de samme Lipoider (Cholesterinester og Fedtsyreblending), der forekommer før Puberteten som senere, men hos voksne findes Lipoiderne navnlig i betydelige Mængder i Corpus luteum (*Jaffé*). Der foreligger adskillige Undersøgelser over Lipoiderne

i Corpus luteum (se *Hermstein* (93, S. 103), som viser, at Indholdet af disse varierer under Ovariefunktionen. Da *Hermstein* (94) ved samtidig at foretage kemisk Analyse af den ene og histokemisk af den anden Halvdel af Corpus luteum fra makroskopisk sunde Ovarier har vist, at den histokemiske Cholesterinpaavisning undertiden ikke lykkes selv i Tilfælde, hvor der findes ikke helt ringe Mængder, maa man i denne Forbindelse tillægge de forholdsvis faa foretagne kemiske Analyser særlig Betydning. *Kaufmann & Raeth* (114) undersøgte ialt 24 Corpora lutea fra Mennesket for forskellige Lipoidfraktioner. For Corpus luteum spurium viste Cholesterinester ingen større Svingninger i Vascularisations- eller Modningsstadiet, medens det fri Cholesterin er stigende indtil Modningsstadiet.

Efter Menses er Esterværdierne høje, men synker ved fortsat Regression, medens det fri Cholesterin er stigende. Totalcholesterinet viste højere Værdier i Modningsstadiet (0,71—1,10 g%) end i Vascularisationsstadiet (0,36—0,63 g%), ringe Stigning kort efter Menses efterfulgt af et Fald. For Corpus luteum graviditatis fandtes lavere Værdier (0,43—0,54 g%). Hvad de enkelte Lipoidfraktioner angaar, fandt *Hermstein* (93, S. 106), der foretog kemisk Undersøgelse af 12 Corpora lutea fra Mennesket, i Vascularisations- og Modningsstadiet overvejende Cholesterin, Cholesterinester og Phosfatid, medens Indholdet af Neutralfedt og Fedtsyrer tiltog i Regressionsstadiet.

Ogsaa for Ovariets Vedkommende er paavist en vis Relation til Binyrerne; den histologiske Lighed mellem de lipoidholdige Celler i Binyrebarken og Corpus luteum har ofte været fremhævet. Som nævnt ses ogsaa hos Hunrotter Hypoplasi eller Atrofi af Genitalia efter Binyreexstirpation (*Novak* (158)). Det har endvidere vist sig, at Graviditet giver en relativ Beskyttelse mod Følgerne af Epinefrektomi, idet *Rogoff & Stewart* (176) fandt en betydelig forlænget Overlevningstid hos epinefrektomerede, gravide Hunde. Tilsvarende Iagttagelser er gjort ved Forsøg med Katte og Rotter, ligesom det for nylig (1938—39) er lykkedes med det Binyrebarkhormonet kemisk nærstaaende Corpus luteum-Hormon (Progesteron) at forlænge Overlevningstiden for epinefrektomerede Rotter og Hunde. Medens *Jaffé* (103) sætter Corpus luteums Lipoidindhold i Forbindelse med det almindelige Lipoidstofskifte, idet han mener, at det her og i Binyrebarken drejer sig om en jævnsides Aflejring, tilskriver *Leupold & Seisser* (137) Cholesterin en beskyttende Virkning paa Kimcellerne, idet de ved Thyreoidintilførsel hos Kaniner kunde fremkalde en stærk Degeneration af Ovariefolliklerne ledsaget af et Fald i Serumcholesterinet. Lignende Forandringer kunde forekomme efter Binyreexstirpation. Det viste sig, at

Følsomheden for Thyreoidinpaavirkningen tiltog med Differentieringsgraden, saaledes at de store (Graafske) Follikler først paavirkedes. Ved samtidig Cholesterintilførsel fremkaldtes kun ringe Follikeldegeneration. Der er imidlertid næppe Grund til at tillægge Cholesterin en saadan direkte beskyttende Virkning paa Kimcellerne. Hvis man derimod antager, at der for Ovariets Vedkommende findes et lignende Afhængighedsforhold til Lipoiderne, specielt Cholesterinet i Binyrebark, hvilket bl. a. støttes af den paaviste Ovariedegeneration efter Epinefrektomi, vilde der være Mulighed for, at Thyreoidinet, der som tidligere omtalt besidder en udtalt cholesterinsænkende Virkning, paa en eller anden Maade kunde influere paa den normale Cholesterinfixation i Ovariet.

Binyreforandringer efter Kastration.

Efter Exstirpation af Ovarierne er hos Kaniner, Marsvin og Hunde paavist en Hypertrofi af Binyrebarken, medens denne hos Rotten hypigst findes formindsket. Hos Hunde fandt *Theodosieff* (220) saaledes en Hypertrofi af Binyrerne, særlig af Zona fasciculata og Zona glomerulosa. *Schenk* (190) foretog mere indgaaende Undersøgelser af de histologiske Forandringer i Barken paa 11 Hunkaniner, kastrerede i i Alder fra 3 Uger til $\frac{1}{2}$ Aar.

Der fandtes konstant en Forstørrelse af Binyrerne, og mikroskopisk drejede det sig først og fremmest om en Længdeforøgelse af de langstrakte Cellesøjler i Zona fasciculata. Karakteristisk var ligeledes en tydelig fremtrædende Zona reticularis hos alle de kastrerede Dyr, medens denne ofte slet ikke er udviklet hos normale Kaniner. Endvidere viste det sig, at medens normalt den ydre Halvdel af Barklaget er dannet af mindre, tætliggende, protoplasmatiske Celler med runde Kærner, der viser en mørkere Farvning end den indre Del, i hvilken de store, lyse, skarpt afgrænsede vakuoliserede Celler med smaa mørke Kærner dominerer, fandtes hos Kastraterne en betydelig Forøgelse af dette Lag, saaledes at den mørke Barkzone indskrænktes til et smalt Randparti, kun indtagende c. $\frac{1}{5}$ — $\frac{1}{6}$ af hele Barkhøjden. *Schenk* antog, at de ydre mørkere Celler repræsenterer de mere indifferente Elementer i Barken — da man normalt altid ser enkelte Celledelinger i disse — medens de indre faar det lyse, vakuoliserede Udseende ved deres specifikke Funktion, og den Omstændighed at disse sidste Celler rykker længere perifert paa Bekostning af de ydre, opfattede han som Tegn paa en Hyperfunktion af Barken.

Kolde (121), der anstillede lignende Undersøgelser paa Binyrerne af normale og kastrerede Kaniner, fandt fuldstændig Overensstem-

melse med *Schenks* Resultater. Desuden undersøgte han Binyrerne hos en Kvinde, hos hvilken begge Ovarier var fjernet flere Aar forinden, og fandt her en særlig stærk Udvikling af Zona fasciculata — ligesom hos gravide — medens denne Zone hos Kvinder efter Menopausen atter svinder, saa at den her ikke udgør Hovedbestanddelen af Barken. Medens *Kolde* saaledes, saa vidt det kan ses, er den første, der har iagttaget Barkhyperplasi efter Kastration hos Mennesket, findes der beskrevet enkelte Tilfælde, i hvilke der efter Ophør af Ovariefunktionen er indtraadt Virilisme paa Grund af Binyrehyperplasi. Hertil maa antagelig ogsaa henføres et af *Kovacs* (125) meddelt Tilfælde, i hvilket der i direkte Tilslutning til en supravaginal Uterusamputation med Fjernelse af begge Ovarier — foruden svære Bortfaldssymptomer — indtraadte en tiltagende Virilisme og stærk Hirsutisme. Da der endnu 8 Aar efter Operationen ikke fandtes kliniske Tegn paa en Barktumor, maatte man antage, at der forelaa en Funktionshyperplasi af Binyrebarken, opstaaet i Tilslutning til Ovarieexstirpationen.

Der findes altsaa for Ovariets Vedkommende ligesom for Testis en tydelig Relation til Binyrebarken og dennes Lipoider, og heller ikke her er der noget, der tyder paa, at Ovariets Lipoider — som *Jaffé* antager — kun er et Aflejringsprodukt i Forbindelse med det almindelige Lipoidstofskifte, eller at *Leupold* har Ret, naar han tillægger Cholesterin en direkte beskyttende Virkning paa Kimcellerne.

Ogsaa her maa det antages, at der findes et Sammenspil mellem Binyrebarken og Ovariet, saaledes at Barken har en afgørende Indflydelse paa Ovariets Cholesterinindhold. Hæves denne normale Ligevægtstilstand ved Kastration, indtræder der i de fleste Tilfælde en Overvægt af Binyrebarken med Hypertrofi af dennes særlig lipoidholdige Del Zona fasciculata.

Lipoidernes Relation til den hormonale Aktivitet.

Hvad Ovariets Hormoner angaar, henlægger *Sand* (184) — paa Basis af sine Ovarietransplantationsforsøg (1918) med histologisk Undersøgelse af Transplantaterne og mikrometrisk Bestemmelse af det indbyrdes kvantitative Forhold mellem de forskellige Elementer — ikke Produktionsstedet til et enkelt af de tre Ovarieelementer (Follikler, Corpora lutea og Thecaluteinvævet), men mener, at disse maa ses under en fælles Synsvinkel, saaledes at de under forskellige Forhold kan vikariere for hinanden i deres Virkning. Selv om Hormonproduktionen ikke kan lokaliseres nærmere i Ovariet, og vi intet sikkert ved om Ovarielipoidernes Funktion, er der dog flere Omstændigheder, der

tyder paa, at disse har Forbindelse med den hormonale Aktivitet. Naar man tidligere kun har regnet med Muligheden af, at Lipoiderne havde Betydning som Næringsstoffer eller Opløsningsmiddel for de aktive Hormoner (se *Zondek* (237, S. 53)), er dette kun baseret paa, at det ikke ved histokemiske Undersøgelser er lykkedes at paavise nogen Relation mellem Lipoidindholdet og Hormonfunktion, og man har da ogsaa herved kun fastslaaet, at selve Hormonet ikke er identisk med de farvelige Lipoider. *Boyd & Elden* (34), der undersøgte Forholdet mellem Lipoiderne og Østrin- og Progesteronindhold i Corpus luteum hos Svinet, fandt, at Koncentrationsændringen i Progesteronindholdet var ledsaget af lignende Variationer i det fri Cholesterin, medens Østrinet fulgte Phosfatidindholdet, og de øvrige Komponenter ikke viste Relation til Hormonindholdet.

Kuschinsky & Tang-su (128) fandt ved fra 1.—16. Dag at tilføre infantile Hunrotter Prolan i Ovariet kun Luteinisering af Thecavævet, men hverken Follikelstimulation eller Corpus luteum-Udvikling, medens Virkningen hos Handyrene udelukkende var lokaliseret til de interstitielle Celler. I begge Tilfælde fandtes derimod en tydelig Vækst af de sekundære Kønskarakterer, hvilket viste, at en Hormonproduktion havde fundet Sted. I disse Tilfælde forelaa altsaa en Parallelisme mellem Hormonproduktionen og Udviklingen af de særlig lipoidholdige Vævsafsnit i Gonaderne.

Binyrebark og Luteinisering.

Efter den her fremsatte Hypotese om Binyrebarkens Relation til Gonaderne maa man altsaa forestille sig, at en Binding af Cholesterin i disse er betinget af en Medvirken af Barken, hvilket for Ovariets Vedkommende specielt skulde gælde Luteiniseringsprocessen. Dette Spørgsmaal er i en ganske anden Forbindelse berørt af *Zondek* (237, S. 213), idet han under Omtalen af de gonadotrope Hormoner diskuterer den Mulighed, at der i Hypofyseforlappen kun produceres eet gonadotrop Hormon, nemlig Follikelmodningshormonet, og Luteiniseringen enten skulde kunne fremkaldes af dette under Medvirkning af andre Hormoner, eller ved at Follikelmodningshormonet ligefrem under Paavirkning af andre Stoffer omdannes til Luteiniseringshormon. *Zondek* har her først og fremmest tænkt paa Binyrebarken og har til Belysning af Spørgsmaalet anstillet nogle Undersøgelser, som dog gav negativt Resultat. Dels tilførte han infantile Mus og Rotter »unterschwellige« Prolandoser, idet der samtidig flere Gange implanteredes Binyrer eller injiceredes Binyresubstans, dels implanterede han i senere Forsøg paa infantile Rotter, der i 2 Dage havde faaet tilført en

ikke luteiniserende Prolandosis, Binyrer fra Rotter eller Marsvin, uden at der herved kunde fremkaldes en Luteinisering af de netop modnende Follikler.

Winter, Reiss & Balint (231) søgte paa anden Maade at belyse Spørgsmaalet, idet de paa *epinefrektomerede* infantile Hunrotter paa 30—40 g injicerede Prolan fra Svangreurin, medens Kontrol dyr af samme Kuld fik de samme Doser. Det viste sig nu, at medens der hos Kontrol dyrene fremkaldtes en udbredt Luteinisering af Ovariet og histologiske Forandringer i Uterus svarende til Sekretionsfasen, iagttoges hos de *epinefrektomerede* Dyr næsten aldrig Luteinisering, og histologisk fandtes i Uterus kun Forandringer svarende til Proliferationsfasen. Disse Forsøg maa tydes saaledes, at et eller flere Stoffer fra Binyrebarken er nødvendig for at fremkalde Luteinisering, medens Arten af denne Funktion hos Binyrerne ikke diskuteres nærmere i det nævnte Arbejde. *Zondek* havde derimod regnet med de to ovenfor nævnte Muligheder. Det negative Udfald af hans egne Forsøg taler nærmest imod dem begge; derimod lader disse Iagttagelser sig udmærket bringe i Overensstemmelse med den her fremsatte Hypotese, saaledes at *den Cholesterinbinding, der under Luteineringen finder Sted i Ovariet, er betinget af en aktiv Funktion af den i Gonadernes Cholesterinstofskifte overordnede Binyrebark.*

Binyrebarkhypertrofi og Hypercholesterinæmi under Graviditeten.

Graviditetshypercholesterinæmien omtales senere mere indgaaende; her skal kun berøres Spørgsmaalet om dens Genese, hvorom der i Tidens Løb har været meget delte Meninger. Den franske Skole (82) mente, at ikke alene Binyrebarken, men ogsaa Corpus luteum graviditatis var i Stand til at danne Cholesterin, og forsøgte paa denne Maade at forklare Cholesterinforøgelsen under Graviditeten. Denne Teori er senere forkastet, bl. a. af *Gross* (83), der antog, at det drejede sig om en Mobilisering af Cholesterin til Blodet, uden at han kom dybere ind paa Spørgsmaalet. Andre har antaget, at det drejede sig om »en forøget Tæthed af Leverfiltret« under Graviditeten. Da det senere er fastslaaet, at ikke Leveren, men Tarmvæggen er Hovedudskillelsesvejen for Cholesterinet, kan man sikkert se bort fra denne Forklaring, saa meget desto mere som *Kaufmann & Mühlbock* (113), der har udført de første Cholesterinbalanceforsøg paa gravide Kvinder, har paavist en negativ Balance, hvilket vil sige, at der under Graviditeten udskilles mere Sterin end der tilføres med Føden. Efter disse betydningsfulde Undersøgelser maa det antages, at Graviditetshypercholesterinæmien ikke er af exogen, men af endogen Oprindelse, og man har her særlig

haft sin Opmærksomhed rettet mod Binyrerne, der netop viser Tegn paa Hyperfunktion under Graviditeten. Den første, der undersøgte Binyreforandringerne under Graviditeten, var *Guieysse* (86), der hos Marsvin fandt en betydelig Hypertrofi med talrige store Vakuoler, særlig i de ydre Lag af Cellerne i Zona fasciculata som Tegn paa forøget Sekretion. *Sternberg* (209) foretog Sammenligning mellem Binyreforandringerne hos Kaninen under Graviditeten og Forandringerne efter Cholesterinfodring og fandt i begge Tilfælde Forstørrelse af Cellerne i Zona fasciculata, men ved Graviditet tillige en ægte Hypertrofi af Zona glomerulosa med forøget Celleproduktion. Hos Mennesket findes under Graviditeten Binyreforandringer med Forøgelse af Zona fasciculata paa Bekostning af Zona glomerulosa, medens ogsaa Zona reticularis er tydelig fremtrædende, særlig i Slutningen af Graviditeten (*Kolde* (121)). Desuden fandtes meget stærk Pigmentaflejring i Cellerne i Zona reticularis.

Da der endvidere under Graviditeten — ligesom ved Barktumores — foruden Hypercholesterinæmi ofte findes Hypertrichose, er der meget, der taler for, at det her drejer sig om en forøget Aktivitet af Binyrebarken og ikke om en Aflejring af Cholesterin i Zona fasciculata.

Hvis man antager, at Binyrebarken gennem Cholesterinafgift har direkte eller indirekte Betydning ved Hormonproduktionen, kunde man netop under Graviditeten, hvor der i denne Retning stilles særlig store Krav, vente at finde Tegn paa Hyperfunktion af Barken.

E. Hypofyseforlap.

Saa vel Binyrebarken som Gonaderne er underkastet regulatorisk Indflydelse af Hypofyseforlappen, og der findes saaledes en udpræget Correlation mellem disse 3 Organer.

Binyreforandringer efter Hypofysektomi.

En Række forskellige Undersøgelser har vist, at Hypofysektomi medfører Forandringer i Binyrerne, hyppigst er beskrevet Atrofi af Barken, særlig Zona fasciculata. *Ascoli & Legnani* (7) fandt hos Hunde en Sammensmeltning af de 2 indre Zoner i Barken. *Møller-Christensen* (155) paaviste hos hypofysektomerede Rotter en tydelig Tredeling af Barksubstansen, idet der fandtes en smal, lettere farvelig Zone bestaaende af tæt lejrede smaa Celler med kraftigt farvede Kærner, hvilket skulde være forårsaget af en Atrofi af Cellerne i Zona fasciculata.

Ikeda (101), der undersøgte forskellige Organforandringer hos Kaninen efter Hypofysedestruktion, fandt tillige et *Blodcholesterinfald* efter dette Indgreb.

Corticotropt og gonadotropt Hormon.

Det har vist sig, at visse Hormoner fra Hypofysen har en Virkning paa Binyrebarken, *Putnam, Teel & Benedict* (171) kunde saaledes ved Injektion af Extrakt fra Forlappen experimentelt fremkalde cortical Adenomatose hos Kaniner. Den Omstændighed, at de efter Hypofysektomi stærkt atrofiske Binyrer hos Rotter efter Hypofyseimplantation atter kan regenerere til næsten normal Størrelse, tydede paa, at der i Hypofyseforlappen produceredes et særligt adrenotropt (corticotropt) Hormon, hvilket i 1933 af *Collip, Anderson & Thomson* (56) blev isoleret fra Forlappen. Oprindeligt fandtes det sammen med den thyreotrope Fraktion, men senere har man kunnet isolere det fra denne samt den gonadotrope og vækststimulerende Faktor. Til Paavisning af det corticotrope Hormon benyttede *Anselmino, Hoffmann & Herold* (4) infantile Hunmus, hos hvilke man var i Stand til at fremkalde en betydelig Forøgelse af Barken, væsentlig hidrørende fra Celleelementerne i Zona fasciculata, som forøges til henimod det dobbelte; Zona glomerulosa frembød kun ringe og Zona reticularis ingen Forandring. Cortex viste iøvrigt en stærk Forøgelse af Lipoidindholdet, særlig i Zona fasciculata. Dette Hormon synes altsaa at have en afgørende Betydning for Barkens Funktion.

Imidlertid har man ogsaa ved Tilførsel af gonadotropt Hormon kunnet paavirke Cortex. *Schenk* (189) fandt saaledes efter Prolantilførsel en Forstørrelse af Binyrerne med Vakuolisering af Cellerne i Zona fasciculata hos Marsvin, og *Cushings* Medarbejdere *Thompson & Troppoli* (57) kunde efter længere Tids Injektion af Prolan (fra Svangreurin) paavise en stærkt udtalt Hyperplasi af Binyrebarken hos infantile Hunrotter.

Barkhypertrofi og Hypercholesterinæmi ved Cushings Syndrom.

Forekomsten af Hypertrofi af Cortex og Blodcholesterinforøgelse i Tilfælde af Interrenalisme er tidligere omtalt.

Det saakaldte *Cushings* Syndrom har i denne Forbindelse særlig Interesse, da der her foruden Binyrebarkforandringer og Hypercholesterinæmi forekommer udtalte Forstyrrelser i Sammenspillet mellem de tre Organer Hypofyseforlap, Binyrebark og Gonader, der har vist sig at være af afgørende Betydning for de her omhandlede Blodcholesterinforandringer.

I sit Arbejde »Pituitary basophilism« opstillede *Cushing* (1932) (57) paa Grundlag af 10 Tilfælde fra Litteraturen og 2 af sine egne Tilfælde et karakteristisk Sygdomsbillede, som han førte tilbage til en forøget Funktion af de basophile Celler i Forlappen. Dette Syndrom kendetegnes bl. a. ved en hurtig udviklet plethorisk Adipositas af Ansigt, Hals og Krop, Sexualforstyrrelser (Amenorrhoe, Impotens), Hypertrichose, Osteoporose, Hypertension, Striae distensae (særlig paa Abdomen og Mammæ); Basalstofskiftet var sjælden forøget. Efter *Cushing* skyldes Sygdommen et basophilt Adenom i Hypofysen, ofte kun mikroskopisk paaviseligt og kun sjældent stort nok til at fremkalde Tryksymptomer eller endog Forstørrelse af Sella turcica. Ved Autopsi fandtes i saadanne Tilfælde i Reglen Hypertrofi af Binyrebarken, og indtil 1932 havde man ment, at Aarsagen til dette polyglandulære Syndrom laa i en Hyperfunktion af Binyrerne, enten det drejede sig om simpel Hyperplasi, funktionelt aktive Adenomer eller andre Former af Neoplasme. Hyperplasi fandtes saaledes i 8 af de 9 secerede Tilfælde i *Cushings* Materiale. *Bland & Goldstein* (23) samlede ialt 41 secerede Tilfælde af *Cushings* Syndrom. Binyrerne, der var undersøgt i 29 af disse, fandtes hypertrofiske i 18 Tilfælde, og i 4 Tilfælde paavistes et egentlig Adenom.

Ovarierne er i de fleste Tilfælde smaa, atrofiske. Glandl. parathyreoideae viser ikke udtalt Hyperplasi, men Knoglerne frembyder ofte Tegn paa Decalcination. Glandula thyreoidea viser vekslende Forhold, Formindskelse eller ringe diffus eller knudret Struma. Ved Adenom eller Adenocarcinom i Cortex kan findes et lignende klinisk Billede uden Forbindelse med basophilt Adenom eller relativ Forøgelse af de basophile Celler. Medens *Cushing* saaledes betragter Forandringerne i Binyrer og Gonader som sekundære i Forhold til det basophile Adenom, regner andre (*Bauer* (13), *Kraus* (127)) med Muligheden af, at Hypofyseforandringerne kan være sekundære, idet man antog, at Binyrebarken ved Hyperaktivitet forårsagede Basophili. Ogsaa i Rotteforsøg har man kunnet vise en saadan Afhængighed, idet *Shumacker & Firor* (202) efter Epinefrektomi fandt en Formindskelse af de basophile Celler i Forlappen. *Kraus* (127) saa ved Undersøgelse af Hypofysen ved konstitutionel Fedtsyge Basophilforøgelse og antager, at det basophile Adenom paa lignende Maade er en sekundær, muligvis kompensatorisk Forandring; iøvrigt mener han, at en Adskillelse mellem disse to endokrine Tilstande ofte er vanskelig eller umulig, navnlig hos ældre Kvinder, idet der forekommer Overgangsformer, og ogsaa ved den konstitutionelle Fedtsyge ses ofte Binyrehyperplasi og Atrofi af Folliklerne i Ovariet. Efter *Kraus* (127 b) er der meget, der taler

for, at de basophile Celler har Relation til Fedt- og Cholesterinstofskiftet, ligesom der ses Overensstemmelse mellem Hyppigheden af Basophilforøgelsen og Hypercholesterinæmien. Blodcholesterinet er desuden forøget i de fleste Tilfælde af *Cushings* Syndrom. *Menzel* (150) finder saaledes Hypercholesterinæmi angivet i 10 af tidligere meddelte Tilfælde, medens det kun i 1 Tilfælde er nævnt, at dette Symptom mangler. *Hildebrand* (96) og *Rutishauser* (181) finder Værdier, der naar henholdsvis 245 og 400 mg %. *Jamin* (105), der fandt 360 mg %, i første Række betinget af Estercholesterin, saa efter Bestraaling et Fald til det normale. *Jores* (107) saa i et typisk Tilfælde med Hypertoni, Hypercholesterinæmi og Adipositas Forøgelse af det interrenotrope Hormon i Serum, medens gonadotropt Hormon ikke kunde paavises; *Candia* (48) fandt ligeledes i et typisk Tilfælde Hypercholesterinæmi, medens Blodtryk og Basalstofskifte var normalt. Efter Røntgenbestraaling af Hypofysen (i Forbindelse med Hormonbehandling) svandt Symptomerne næsten fuldstændig, idet samtidig Blodundersøgelserne viste normale Forhold.

Hypercholesterinæmi synes altsaa i Betragtning af det forholdsvis ringe Antal undersøgte Tilfælde at være et meget hyppigt forekommende Symptom ved *Cushings* Syndrom, og uanset om det her drejer sig om primære eller sekundære Forandringer i Hypofysen, foreligger der her en polyendokrin Lidelse, der foruden Basophilforøgelsen viser Forskydning i Correlationen Binyrebark — Gonader (jvf. Binyrebarkhypertrofien ved Kastration). Ogsaa her maa Blodcholesterinforøgelsen sikkert sættes i Forbindelse med Binyrebarkhypertrofien, der atter maa betragtes som en Følge af den ophævede Ligevægtstilstand mellem disse tre Organer. Vi saa tidligere Barkhypertrofi indtræde efter Kastration, og desuden har man som nævnt antaget, at der er en Relation mellem Hypofyseforlappens basophile Celler og Binyrerne, ligesom man ved Basophilforøgelse har fundet forøget Blodcholesterin. I denne Forbindelse kan der være Grund til at fremhæve, at forskellige Iagttagelser (*Philipp* (166) o. a.), der gør det muligt, at de basophile Celler i Hypofyseforlappen producerer det luteotrope Hormon, samt Undersøgelser (bl. a. af *Winter, Reiss & Balint* (S. 43)), der viser Binyrebarkens Betydning for Luteiniseringsprocessen, yderligere kunde tyde paa, at Forlappens basophile Celler og Binyrebarken begge staar i nær Relation til Luteiniseringsprocessen.

KAPITEL IV

CHOLESTERINETS OG SEXUALHORMONERNES KEMISKE KONSTITUTION OG INDBYRDES SLÆGTSKAB

Det er i det foregaaende omtalt, at Lipoiderne i de interstitielle Celler i Testes og Luteinvævet i Ovariet efter al Sandsynlighed maa sættes i Forbindelse med Gonadernes Aktivitet; og som tidligere berørt er det muligt, at Cholesterinet, der jo netop hos Mennesket findes særlig rigeligt i disse Væv, danner Modersubstansen for Kønhormonerne, idet der i Løbet af de sidste Aar er paavist et konstitutionskemisk Slægtskab mellem Sexualhormonerne og Sterinerne.

Det er ikke uden historisk Interesse, at Ovariehormonets Phenantrenstruktur af *Butenandt* & Medarbejdere blev diskuteret allerede i Begyndelsen af 1932, paa hvilket Tidspunkt man endnu ikke kendte noget Stof i Dyreriget med denne Formeltype. Først faa Maaneder senere — i Sommeren 1932 — erkendte man, at de i Dyr- og Planteriget stærkt udbredte Steriner, som man tidligere havde tillagt en helt anden Formel, var Derivater af Cyclopentenofenantren, hvilket blev vist ved den nye, sikkert fastslaaede Konstitutionsformel for Cholesterin. Efter at det kemiske Slægtskab med Sterinerne saaledes først var erkendt og sikret ad experimentel Vej for alle Kønhormonernes Vedkommende, har man efterhaanden dels i krystallinsk Tilstand kunnet isolere en Række nærstaaende Stoffer fra den levende Organisme med karakteristisk Hormonvirkning, og dels ad experimentel-kemisk Vej kunnet fremstille saavel disse som andre hidtil ikke i Naturen paaviste kemiske Forbindelser hørende til Steringruppen med stærkere eller svagere Hormonvirkning.

De vigtigste paaviste Hormoner af Sterinkarakter kan henføres under følgende Grupper:

I. Hanlige Hormoner: *Androsterongruppen* (Andriner).

1. Androsteron.
2. Dehydroandrosteron.
3. - Testosteron.
4. Adrenosteron,

der alle er isoleret ad naturlig Vej, medens der af de hidtil ikke i Naturen paaviste Stoffer med Andrinvirkning her kun skal anføres:

5. Testosteronpropionat.
6. Androstandiol.
7. Androstendion.
8. Androstendiol.

II. Hunlige Hormoner:

A. *Østrongruppen* (Follikelhormoner).

9. Østron (α -Follikelhormon).
10. Østradiol.
11. Østriol (Follikelhormonhydrat).
12. Equilin.
13. Equilenin.
14. Hippulin.

B. *Corpus luteum-Hormon*.

15. Corpus luteum-Hormonet (= Progesteron, Progestin, Luteosteron).

I. Androsterongruppen.

Hormonvirkningen af Extrakt af Mandsurin skyldes flere Stoffer, af hvilke er isoleret Androsteron (1) og Dehydroandrosteron (2).

Androsteron (1), der er en mættet Oxyketon, isoleredes i 1931 i krystallinsk Tilstand af Urin. Af 100 l Urin kunde udvindes 25 mg af Stoffet.

Det kan syntetiseres ud fra epi-Dihydrocholesterin.

Dehydroandrosteron (2), der adskiller sig fra (1) bl. a. ved Forekomst af 1 Dobbeltbinding, er ligeledes isoleret krystallinsk fra Urinen. Det forekommer her i samme Mængde som (1), fra hvilket det kan adskilles ved Fældning med Digitonin. Oxydativ Nedbrydning af Cholesterinsidekæden har ført til en med (2) identisk Oxyketon. I Stedet for Cholesterin kan man ogsaa benytte Sitosterin og Stigmasterin som Udgangsmateriale. (2) er ved Hanekamprøven ca. $\frac{1}{3}$ saa aktivt som (1).

Testosteron (3), der er en umættet Oxyketon, er derimod isoleret fra selve Testis (10 mg af 100 kg Testes), og det kan syntetiseres udfra (2).

Det er det vigtigste mandlige Sexualhormon og overgaar de øvrige i Aktivitet. Ved Hanekam-test er det ca. 6 Gg., ved Vesiculae seminales-test over 10 Gg. saa stærkt som (1).

Adrenosteron (4) er en umættet Diketon, der som omtalt tidligere er isoleret fra Binyrebarken.

Af de ikke i Naturen forekommende Stoffer med Andrinvirkning skal nævnes:

Testosteronpropionat (5). Af Fedtsyreesterne, der i Virkning langt overgaar det naturligt forekommende Testosteron, er Propionatet det mest aktive.

Androstandiol (6) er et Dihydroprodukt af (1), og over 3 Gg. saa stærkt som dette.

Androstendion (7) staar saavel de hanlige som hunlige Hormontyper nær, har en maskuliniserende Virkning af omtrent samme Styrke som (1) og 3 Gg. (2), desuden er det virksomt over for infantile Hunrotter, men uvirksomt over for kastrerede Hunmus ved Allen-Doisy-Prøven. Denne Virkning kan forklares ved, at det i Ovariet kan omdannes til Stoffer med Østrinvirkning, idet den kun forekommer hos saadanne Forbindelser, der let kan tænkes at gaa over til Østriner ved Dehydrering, saaledes ogsaa de umættede Androsteronforbindelser (2) og (3), medens dette ikke gælder (1) og Progesteron.

Androstendiol (8) er en umættet Dialkohol med saavel karakteristisk Andrin- som Østrinvirkning, ogsaa paa kastrerede Hunmus ved Allen-Doisy-Prøven. Det er det første i kemisk Konstitution kendte KrySTALLISAT, som forener disse Egenskaber.

II. A. Østrongruppen.

Østron (9) er en umættet Oxyketon med 3 Dobbeltbindinger. Det er isoleret i krystallinsk Form af Svangreurin og i 1936 syntetisk fremstillet ud fra Ergosterin.

Østradiol (10) er isoleret fra Svineovarier. Tidligere var det fremstillet kunstigt af Østron ved Reduktion af Carbonylgruppen til en sekundær Alkoholgruppe. Paa kastrerede Mus er det 5—7 Gg. saa virksomt som (9), og det er det virksomste af de naturligt forekommende Follikelhormoner. De fra Gonaden isolerede Hormoner er altsaa baade for Testis og Ovariet mere aktive end de af Urinen fremstillede.

Østriol (11) (Follikelhormonhydrat) er isoleret af Svangreurin og senere fra Placenta. Det indeholder i Stedet for Østronets CO-Gruppe 2 sekundære Alkoholgrupper. Det er betydelig svagere end (9).

Equilin (12), *Equilenin* (13) og *Hippulin* (14) er alle 3 isoleret af Hesteurin.

B. Corpus luteum-Hormonet.

Progesteron (15) er en umættet Diketon, der er renfremstillet af Corpora lutea fra Svineovaries.

Det kan syntetiseres enten ud fra Pregnandiol, der forekommer i Svangreurin og selv er fysiologisk uvirksomt, eller ud fra den i Sojabønner forekommende Plantesterin, *Stigmasterin*.

Østronvirkningen har vist sig at være relativt uspecifik, idet man kan foretage betydelige Ændringer i Molekylet, uden at den fysiologiske Virkning svinder helt. Saaledes har selv de 2 nævnte kunstigt fremstillede Forbindelser af Androsterongruppen: *Androstendiol* og *Androstendion* Østronvirkning. Medens Dihydroderivaterne af Androsteron og Østron er mange Gange virksommere end de egentlige Hormoner, er Dihydroderivatet af Progesteron fuldstændig uvirksomt.

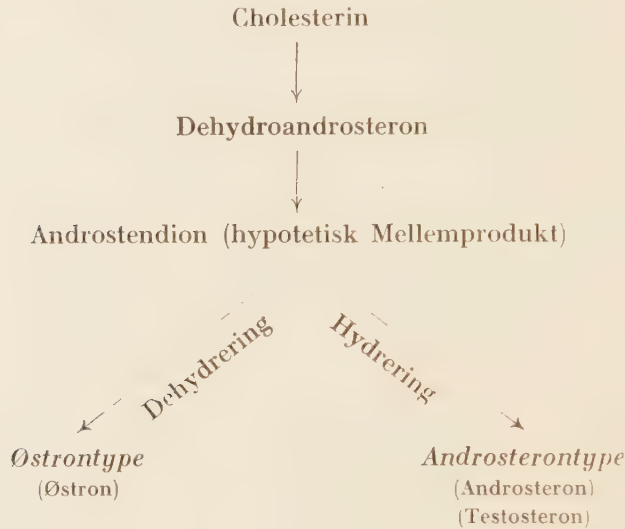
Sexualhormonernes Kemi findes iøvrigt omtalt udførligt hos *Bredereck* (35), *Westphal* (229), *Tscherning* (225) og *Butenandt* (42), hvortil maa henvises vedrørende mere specielle Forhold.

Sexualhormonernes Genese i Organismen.

Sexualhormonerne tilhører saaledes Steringruppen og har derigennem Forbindelse med Cholesterinstofskiftet, ligesom det er sandsynligt, at Cholesterinet er Modersubstans for alle hidtil kendte Sexualhormoner, hvilket desuden støttes af Paavisningen af nogle fysiologisk uvirksomme Ledsagestoffer, som maa opfattes som Forstadier eller Nedbrydningsprodukter af Hormonerne.

Butenandt (42), der nærmere har angivet den Maade, hvorpaa man kunde tænke sig, at en saadan Omdannelse finder Sted, gaar ud fra det i Mandsurin sammen med Androsteron paaviste Dehydroandrosteron, der i kemisk Henseende ligner Cholesterin, af hvilket det kan dannes ved oxydativ Nedbrydning af Sidekæden, og som i Mætningsgrad staar mellem Androsteron og Østron, idet det ved Hydrering giver Androsteron, ved Dehydrering α -Follikelhormon.

Dehydroandrosteron opfattes altsaa som et Intermediærprodukt ved Dannelsen af Hormonerne af Androsteron- og Østrontypen ved Nedbrydning af Cholesterin.

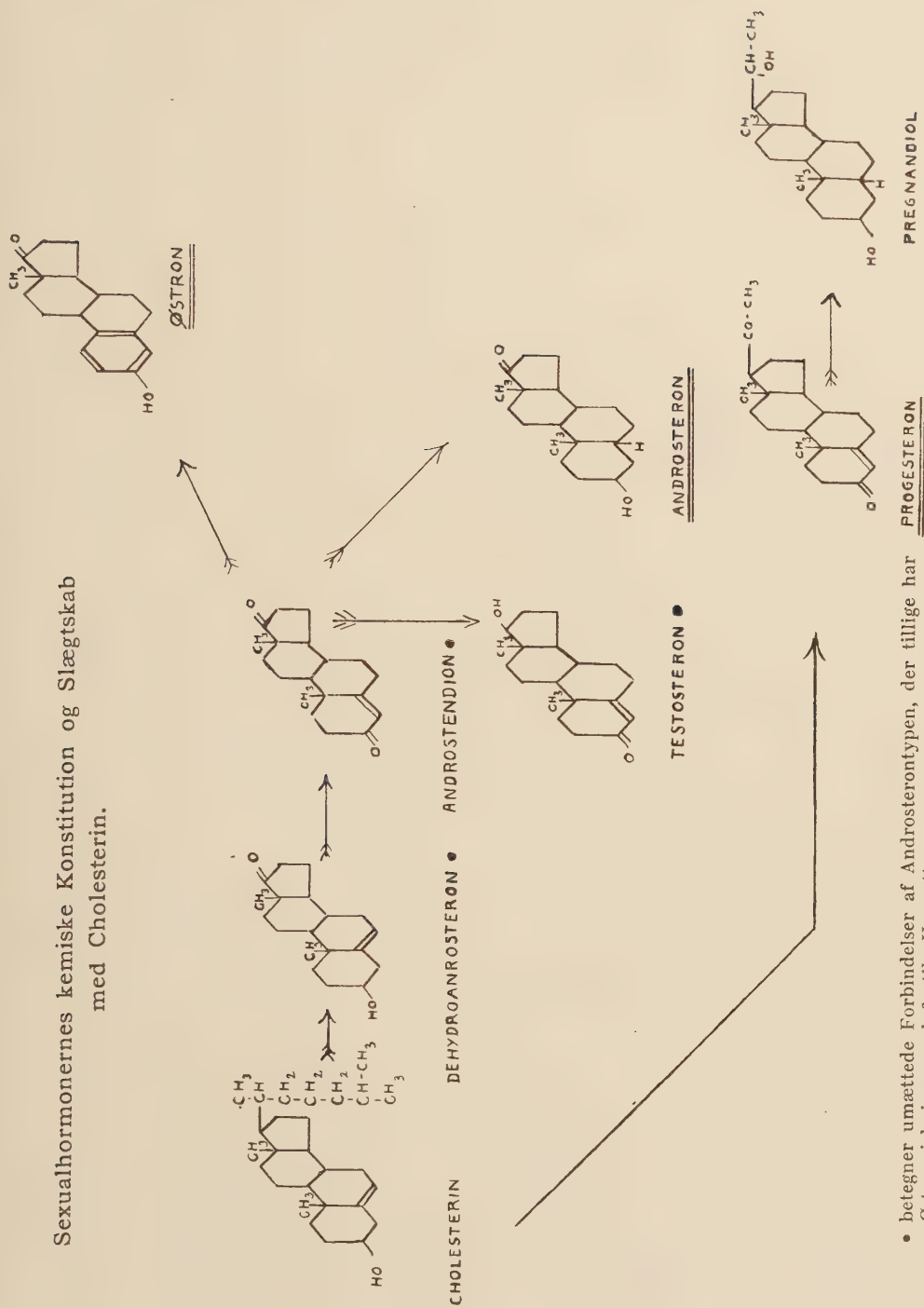


Ved lignende Processer tænkes de øvrige Stoffer dannet ved Hydrering eller Dehydrering. At Dehydroandrosteronet, der har Andrin-karakter, ligesom andre umættede Androsteronforbindelser er virksomt over for infantile Hunrotter, men uvirksomt ved Allen-Doisy-Prøven, ligger antagelig i, at de infantile Dyr er i Stand til at dehydrere disse Forbindelser, hvis mættede System i de første Ringe er ophævet, videre til østrogene Stoffer. Dette gælder ogsaa Androstendion, der betragtes som et Intermediærprodukt ved denne Nedbrydning.

Som Mellemlid ved Dannelsen af *Progesteron* (Corpus luteum-Hormon) tænker *Butenandt* sig det endnu ikke i Organismen paaviste Stof Pregnenolon, der selv er uvirksomt, medens det i Svangreurin forekommende uvirksomme Pregnandiol maa opfattes som et Omdannelsesprodukt af Progesteronet, der ikke selv udskilles i Urinen.

Det kemiske Slægtskab mellem de specifikke hanlige og hunlige Hormoner giver desuden en naturlig Forklaring paa det Forhold, at disse Stoffer ofte lader sig paavise ved Siden af hinanden. Hvis Sexuallhormonerne opstaar ved en saadan Nedbrydning af Cholesterin, er det endvidere sandsynligt, at denne finder Sted i selve Gonaderne, hvorpaa bl. a. den omtalte østrogene Virkning af forskellige umættede Forbindelser af Andringruppen kunde tyde.

Sexualhormonernes kemiske Konstitution og Slægtskab
med Cholesterin.



- betegner umættede Forbindelser af Androsterontypen, der tillige har Østronvirkning paa infantile Hunrotter.

II. DEL

KAPITEL I METODIK

A. Metoder til Cholesterinbestemmelse.

Der er i Tidens Løb angivet en Mængde forskellige Metoder til kvantitativ Cholesterinbestemmelse, og disse lader sig oftest henhøre til en af følgende Hovedgrupper:

1. Gravimetriske,
2. titrimetriske,
3. nefelometriske og
4. kolorimetriske Metoder.

Den gravimetriske Digitoninmetode, den mest nøjagtige af alle Metoder til Cholesterinbestemmelse, er indført af *Windaus* (1909) (se iøvrigt Arbejder herhjemme fra af *Dam* (60)). Saavel denne Digitoninmakrometode som titrimetriske Metoder er uegnede til Serieundersøgelser.

Det samme gælder den nefelometriske Digitoninmetode, der iøvrigt har vist god Overensstemmelse med den gravimetriske Metode.

De hyppigst anvendte *kolorimetriske* Metoder bestaar i Reglen i kolorimetrisk Bestemmelse af Totalcholesterinmængden ved *Liebermann-Burchard's* Reaktion (LBR.) efter forudgaaende Extraktion og har herhjemme bl. a. været anvendt i Arbejder af experimentel og klinisk Art af *Svend Hansen* (89), *Starup* (207) og *Geill* (75).

De mest anvendte Extraktionsmetoder er angivet af *Grigaut* (81) (Kogning med alkalisk Alkohol og Ætherextraktion) og *Autenrieth & Funk* (9) (Kogning med vandig Natriumhydroxyd og Udrystning med Æther eller Kloroform), samt af *Bloor* (27) og Medarbejdere.

Medens det ved disse Metoder i Reglen alene drejer sig om en Bestemmelse af Blodets Totalcholesterinindhold (frit Cholesterin +

Estercholesterin), er der i de senere Aar udarbejdet Mikrometoder (*Schönheimer & Sperry* (200) og herhjemme *Georg C. Brun* (39)), ved hvilke de to Fraktioner bestemmes hver for sig (Fældning med Digitonin før og efter Forsæbning og paafølgende Kolorimetri ved LBR.).

I det foreliggende Arbejde er anvendt en Mikrometode til Totalcholesterinbestemmelse i Serum eller Blod, som i Princippet er angivet af *Rappaport & Engelberg* (1931) (172), og som i Virkeligheden er en Modifikation af den tidligere meget anvendte Autenrieth-Funk'ske Metode, fremfor hvilken den imidlertid frembyder flere Fordele. Den kræver saaledes kun 0,2 ccm Serum (eller Blod), og da de 3 første Faser udføres i et og samme Glas, undgaas det Substanstab hidrørende fra mange Filtreringer og Overføringer fra det ene Glas til det andet, som er en ikke ubetydelig Fejlkilde ved de Metoder, hvor Extraktet som ved Autenrieth-Funks Metode fyldes op til et vist Kvantum.

B. Den anvendte Metodik.

I tidligere Publikationer er den her anvendte Metodik nærmere beskrevet og gennemprøvet (212).

Analyserne udføres paa følgende Maade:

1. 1,5 ccm destilleret Vand afmaales i et Pyrexglas eller lignende tykvægget Reagensglas, hvori afpipetteres med en Permin-Pipette, ved Undersøgelse af Menneskeblod 0,2 ccm Serum. Der tilsættes 2 Tabletter Natrium hydicum purum in rotulis (»Merck«), og Indholdet opløses fuldstændig ved Omrystning og Opvarmning, hvorefter Glasset tilproppes med en tætsluttende omvendt Gummiprop og bringes i kogende Vandbad i 2 Timer. Flere Prøver (6—8 eller flere) koges samtidig (Zinkstativ).

2. Efter Afkøling tilsættes 10 ccm ren Kloroform, og man ryster kraftigt i 2 Minutter; efter 3 Minutters Henstand:

3. Tilsætning af Bolus alba (»Merck«) i saa stor en Mængde, at det klumper sammen til Smaakugler, og den ovenstaaende Vædske er fuldstændig klar, d.v.s. ca. 3—4 g. Derefter hurtig Filtrering gennem et lille, tyndt Filter ned i en 5 ccm Maalekolbe.

4. Kolorimetri. Til 5 ccm Filtrat sættes 2 ccm Eddikesyreanhydrid og 0,1 ccm koncentreret Svovlsyre (Originalblanding). Til Standardopløsning er anvendt en 4 mg% Cholesterinopløsning i Kloroform, af hvilken 5 ccm samtidig bringes til LBR. ved Tilsætning af den nævnte Syreblanding. Efter nøjagtig 15 Minutters Henstand i Mørke ved Stue-

temperatur foretages Kolorimetrien med *Hellige's* Kolorimeter til 5 cm's Vædskehøjde, med en mat elektrisk Pare i en halv Meters Afstand som Lyskilde med et Par Indstillinger foretaget hurtigt efter hinanden. Cholesterinmængden i de 5 ccm Filtrat svarer til Indholdet i 0,1 ccm Serum, 5 ccm af Standardopløsningen indeholder 0,2 mg Cholesterin, og ved samme Styrke af de to Opløsninger findes altsaa i 0,1 ccm Serum 0,2 mg Cholesterin, d.v.s. 200 mg%.

Det kan være hensigtsmæssigt f. Eks. at anbringe den ukendte Opløsning i Cuvetten til højre og den kendte til venstre. Er Skalaen til højre indstillet paa 200, vil man ved derefter at indstille Skruen til venstre, til samme Farveintensitet er naaet, her kunne aflæse Mængden direkte, saaledes at f. Eks. 18,6 svarer til 186 mg% Cholesterin i Blodet.

Standardopløsningen tilberedes i Reglen af en 10 Gange saa stærk Stamopløsning (40 mg%), og Styrken maa med Mellemrum kontrolleres (Fordampning). Den maa opbevares i brun Flaske, der opbevares i Mørke, og kan da holde sig konstant længe. Opbevaret i en almindelig Flaske er en Opløsning af Cholesterin i Kloroform derimod meget uholdbar.

Metodens 4 Hovedpunkter er altsaa:

- I. Kogning med NaOH i vandig Opløsning.
- II. Extraktion med Kloroform.
- III. Fjernelse af Vand og eventuelt Blodfarvestof, hvorved man faar det klare vandfri Kloroformextrakt.
- IV. Kolorimetri ved LBR.

Medens man tidligere tillagde Forsæbningen afgørende Betydning for den kolorimetriske Bestemmelse, da man mente, at Cholesterinester ved LBR. reagerede langsommere og svagere end det fri Cholesterin, har det vist sig, at en Forsæbning er overflodig ved den kolorimetriske Totalcholesterinbestemmelse, da Farvens Kvalitet og Styrke er den samme for det fri Cholesterin og Cholesterinester (*Autenrieth & Funk* (10), *Bloch* (25), *Theorell* (221)), og ingen andre Lipoider eller lipoid-opløselige Stoffer hindrer Reaktionens Opstaaen. Kogningen med NaOH har imidlertid desuden Betydning for Proteinstoffernes Spaltning og Cholesterinets Frigørelse fra disse (specielt Globulinerne).

Efter Extraktionen med Kloroform følger Behandlingen med Bolus alba, hvorved Vand og eventuelt Blodfarvestof fjernes, medens Bolus alba danner Smaakugler, og Kloroformen bliver fuldstændig klar.

Forsøg over det kvantitative Forhold mellem Vand og Bolus alba.

Da det har vist sig, at Klaring af Kloroformen ved Bolus alba under Sammenklumpning til Smaakugler af dette er betinget af et bestemt Forhold mellem den Mængde Bolus alba, der skal tilsættes, og den i Prøven tilstedeværende Vandmængde, afmaalte man i 6 Glas hvert indeholdende 10 ccm Kloroform stigende Vandmængder, nemlig:

Glas Nr. 1	2	3	4	5	6
1,0	1,2	1,4	1,6	1,8	2,0 ccm

Til hvert af disse Glas sattes derpaa efter hurtig Omrystning samme afvejede Mængde Bolus alba, 3 g, der omtrent er den Mængde, der medgaar, naar man foretager Analysen lege artis. Efter Tilpropning og kraftig Omrystning fandtes følgende: I de tre første Glas var Kloroformen klar, og der var dannet Bolus alba-Kugler med gradvis tiltagende Kuglestørrelse med stigende Vandmængde. I Glas Nr. 3 var Kuglerne dog mere kittede. I Glas Nr. 4 var der ogsaa Klaring, men Bolus alba dannede en sammenhængende kittet Masse i Stedet for Smaakugler. I Glas Nr. 5 og 6 dannede der sig en fugtig, klæbrig Masse; og medens Kloroformen i de tre første Glas alene ved den afvejede Mængde Bolus alba blev ganske klar, var den i de sidste tre Glas mere og mere uklar. Endvidere saa man, at medens der i Glas Nr. 1 saa godt som ikke afsattes Bolus alba opad Glassets Sider, var dette i stigende Grad Tilfældet for de øvrige Glas, saaledes at de tre sidste var fuldstændig uigennemsigtige. Tilsatte man yderligere 1,5 g Bolus alba til de sidste Glas, kunde man ogsaa her opnaa fuldstændig Klaring af Kloroformen, samtidig med at der indtraadte Sammenklumpning af Bolus alba til Smaakugler.

Med Vandmængder under 1 ccm og 10 ccm Kloroform og 3 g Bolus alba:

Glas Nr. 1	2	3	4	5
0,2	0,4	0,6	0,8	1,0 ccm

fandtes i Glas Nr. 1 ingen Kugledannelse, men Bolus alba lignede nærmest vaadt Sand; der var kun ringe Mængde ovenstaaende Vædske, men denne var næsten klar. I Glas Nr. 2 og 3 saas grovere Aggregater, men ingen Kugler. I Nr. 4 Antydning af Kugler, men overvejende ostet Bundfald. Vædsken var klar i Nr. 2 og 3. Endelig i Glas Nr. 5 fandtes smaa ensartede Kugler og fuldstændig klar Vædske uden Af sætning af Bolus alba langs Glassets Sider, hvilket i større eller mindre Grad var Tilfældet ved de andre Glas.

Ved Tilsætning af den manglende Vandmængde til de første Glas indtraadte ogsaa her Sammenklumpning til Smaakugler. Filtratmængden udgjorde fra Glas Nr. 1: 5 ccm, Nr. 2: 5,1 ccm, Nr. 3: 5,4 ccm, Nr. 4: 6,3 ccm, Nr. 5: 7,8 ccm. Ogsaa i førstnævnte Forsøg fandtes jævn Stigning i Filtratmængden ved stigende Vandmængde.

Ved Variation af Vandmængden ved konstant Bolus alba-Mængde (3 g) og Kloroformmængde (10 ccm) ses Optimum for regelmæssig Sammenklumpning (smaa ensartede Kugler uden Afsætning af Bolus alba langs Glassets Sider) ved en Vandmængde paa 1 ccm, og man faar her en rigelig Mængde Filtrat (7—8 ccm), medens Filtratmængden ved mindre Vandmængder kun ligger omkring det til Analysen nødvendige Minimum (5 ccm). Ved en Vandmængde større end 1 ccm faas en pastøs Masse. Ved en Vandmængde mindre end 1 ccm et »støvet« Bundfald. I første Tilfælde, hvor der er Overskud af Vand, kan man faa Sammenklumpning ved Tilsætning af mere Bolus alba (Forsøg A), i sidste Tilfælde, hvor der er Underskud af Vand, opnaas dette ved Vandtilsætning (Forsøg B).

Som det fremgaar af Forsøget, kræves der altsaa et vist Minimum af Vand for Sammenklumpning, og er Vædsken ikke helt klar herefter, tilsættes gradvis mere Bolus alba, til Klaring indtræder.

Liebermann-Burchards Reaktion.

*Liebermann-Burchards Farvereaktion (LBR.) er oprindelig angivet af Burchard (1883) (41) og senere forbedret af Liebermann (139), og da den er meget følsom, og Farven med ren Cholesterin let lader sig reproducere, anvendes den stadig ved næsten samtlige kolorimetriske Metoder. Reaktionen udføres ved til Cholesterinopløsningen i Kloroform at sætte 2 ccm Eddikesyreanhydrid og 0,1 ccm konc. Svovlsyre, den almindelig anvendte Reaktionsblanding, angivet bl. a. af *Autenrieth-Funk* (9), *Bloor* (26). Efter nøjagtig 15 Minutters Henstand i Mørke maales Farveintensiteten kolorimetrisk eller fotometrisk. *Alfred Bloch* (25) har undersøgt hver enkelt Komponent, som har Indflydelse paa Reaktionsforløbet. De vigtigste af disse Resultater skal anføres, paa Grund af den store Betydning de har for den praktiske Udførelse af Kolorimetrien.*

Hvad Blandingsforholdet Anhydrid-Kloroform angaar, viste Undersøgelserne, at dette mindst maa være 2 : 5, men at en Forøgelse af den relative Anhydridmængde til det dobbelte ikke har nogen nævneværdig Indflydelse. Derimod influerer Svovlsyren, selv om den kun tilsættes i ringe Mængde, meget stærkt paa Reaktionsforløbet. Med tiltagende Svovlsyremængde indtraadte Farven altid hurtigere og kom f. Ex. efter

Tilsætning af 1 ccm H_2SO_4 til fuld Udvikling allerede efter 3 Minutter. Det reneste og mest stabile mørkegrønt uden blaat »Einschlag« fik man med 0,1 ccm H_2SO_4 som i Originalblandingen. For at undersøge Cholesterinmængdens Betydning prøvede *Bloch* at standse Reaktionsforløbet ved Tilsætning af 20 ccm $12\frac{1}{2}\%$ Sodaopløsning til Reaktionsblandingerne og derefter at udtrække de nu basiske Opløsninger med Kloroform, hvorefter de til 5 ccm inddampede Kloroformudtræk bragtes til LBR. samtidig med en kendt Standardopløsning. Det viste sig herved, at der havde indstillet sig en Ligevægtstilstand mellem Cholesterin og Syreblanding, som tillod Cholesterinet delvis at regenerere til ny Reaktion. Kurveforløbet var overalt ensartet, Farvereaktionen sætter hurtigt ind, kommer efter de første 5 Minutter til en Stilstand, for derefter igen at sætte ind med større Hastighed, hvorefter den aftager stærkt. Det mest bemærkelsesværdige var, at der i de første 15 Minutter foregik en bestandig Tiltagen og derefter en Aftagen af den grønne Farve, der kun er en Mellemfase, og som efterhaanden gaar over til et brunt Produkt. Medens der altsaa stadig, ogsaa efter 20 Minutter, dannes nyt grønt, gaar samtidig det allerede tilstedeværende over i det brune. *Bloch* fandt nu, at efter 15 Minutter, der netop er Tidspunktet, paa hvilket den anden Hastighedsstigning paa Kurven har naaet Maximum, var den rapide Tilvækst af grønt endnu stærkere end Tilbagegangen, men derefter var det omvendt, og Farveintensiteten aftog. Det afgørende for Reaktionens Anvendelse til Kolorimetrien er, at efter 15 Minutter overalt den samme relative Mængde Cholesterin har reageret, nemlig rundt regnet $\frac{2}{3}$, uafhængig af Udgangsmaterialet, medens de relative Differencer er større før og efter. *Naar den kolorimetriske Aflæsning foretages paa dette Tidspunkt, faas altsaa ikke alene erfaringsmæssigt den stærkeste Farvereaktion, men man sikrer sig ogsaa, at de maalte Cholesterinmængder giver rigtige Værdier.*

Endelig tilraader *Bloch* at udføre LBR. ved Stuetemperatur i Mod-sætning til mange Forfattere, der lader Reaktionen foregaa ved 30° (Vandbad), idet han fandt, at den sidstnævnte Reaktion kom hurtigere og efter 15 Minutter viste en gul Tone i det grønne, hvilket vanskeliggjorde en Sammenligning med det rene grønne, fordi de allerede dannede Reaktionsprodukter skjuler ellers synlige Cholesterinværdier.

Egne Undersøgelser.

For at undersøge Farveintensitetens Afhængighed af Tiden har jeg i *Hellige's* Kolorimeter sammenlignet 4 lige stærke (4 mg%) Cholesterinopløsninger i Kloroform — efter Tilsætning af Syreblandingen,

men efter Henstand i henholdsvis 10, 15 20 og 25 Minutter — med en lige saa stærk Standardvædske tilberedt forud for hver enkelt Sammenligning med en Reaktionsid paa nøjagtig 15 Minutter.

Det viste sig herved, at Styrken var ens efter 15 og 20 Minutters Forløb og Grønfarvningen var betydelig stærkere end efter 10 Minutters Forløb. Efter 25 Minutter fandtes en svag Afblegning af den grønne Farve. Dette bekræfter, at *Aflæsningen bør foretages 15 Minutter efter Tilberedningen af Opløsningerne, hvorved Farven er konstant i den Tid, der medgaar til Kolorimetrien*, og det er af Betydning, at Tilsætning af Reagens ligesom de kolorimetriske Aflæsninger ikke tager for lang Tid.

Princippet i *Kolorimetrien* er som bekendt at bestemme Koncentrationen af en farvet Opløsning ved Sammenligning med en Opløsning af kendt Styrke i hvidt Lys, hvorved man maaler det Lystab, der finder Sted ved Absorption i Opløsningerne. I *Hellige's* Kolorimeter, der her er anvendt, varieres Højden af Vædskelegene ved at hæve og sænke cylindriske Glasstave med planparallelle Endeflader. For Cholesterinbestemmelse ved LBR. gælder *Beers Lov*:

$$C_1 : C_x = h_2 : h_1 \text{ eller } C_x = \frac{h_1 C_1}{h_2},$$

hvor h_1 og h_2 er Vædskehøjden i mm og C_1 og C_x Koncentrationen af Standardopløsningen og den undersøgte Opløsning. Ved *Hellige's* Kolorimeter kan til Kontrol foretages Sammenligning med forskellig Vædskehøjde. Forudsætningen for en kolorimetrisk Maaling er, at Opløsningerne er fuldstændig klare, hvilket her altid er Tilfældet, naar man anvender kemisk rene og vandfri Reagenser. Da endvidere for store Højdeforskelle af Vædskesøjlerne erfaringsmæssigt forringer Nøjagtigheden, maa man undgaa for store Koncentrationsforskelle. Metodens Paalidelighed fremgaar iovrigt dels af den gode Overensstemmelse, der er opnaaet ved talrige Dobbeltbestemmelser og flere (indtil 10) Analyser paa samme Serum og dels af de relativt konstante Værdier, man finder ved gentagne Undersøgelser paa samme Individ eller Forsøgsdyr indenfor kortere eller længere Perioder.

Ved 10 forskellige Analyser af samme Serumprøve fandtes f. Ex.: 208 -- 215 — 205 — 218 — 220 — 210 — 210 — 224 — 208 — 212.

Undersøgelse af 8 forskellige Serumprøver fra samme Kanin. Mellem Nr. 4 og 5 er forløbet 4 Timer, medens de øvrige Prøver er udtaget med $\frac{1}{2}$ Times Mellemrum.

Kolorimeterindstilling			Cholesterin mg ⁰ / ₀
1.	110	200	55
2.	114	200	57
3.	120	200	60
4.	120	200	60
5.	115	200	58
6.	122	200	61
7.	112	200	56
8.	115	200	58

Til hver Analyse er her anvendt 0,4 ccm Serum.

KAPITEL II

BLODCHOLESTERINUNDERSØGELSER

PAA MENNESKER

A. NORMALVÆRDIER.

1. Tidligere Undersøgelser.

Det er vanskeligt at fastsætte helt bestemte Grænser for Blodets Totalcholesterinindhold under normale Forhold. De fleste Undersøgere finder dog hyppigst Værdier mellem 120 og 180 mg %; medens der findes ret god Overensstemmelse mellem de almindelige kolorimetriske Metoder og den gravimetriske Digitoninmetode, kan der næppe være Tvivl om, at de ved f. Ex. *Bloors* og *Bangs* Metoder fundne Værdier (ca. 180—300 mg %) er for høje. Som Normalværdier for Totalcholesterin hos Mennesket angives:

1. *Windaus gravimetriske Metode.*

130—180 mg %, hvoraf 50—70 mg % frit Cholesterin. (*Mühlbock, Kaufmann & Wolff* (154)), 110—150 (170) mg %. (*Bürger* (44)), der betragter Værdier over 200 mg % som sikkert patologiske).

2. *Autenrieth-Funks og Grigauts kolorimetriske Metode.*

Ved disse finder de fleste som henholdsvis laveste og højeste Værdier 130 (140) og 160 (—180) mg %, medens kun enkelte regner Værdier over 200 mg % for normale.

Som Gennemsnit af forskellige Undersøgerees Middelværdier har jeg fundet 158 mg %.

De af flere paaviste konstitutionelle Variationer i Blodcholesterinmængden hos forskellige tilsyneladende sunde Individuer kan sikkert for en Del sættes i Forbindelse med de endokrine Organers Funktion, enten det drejer sig om fysiologiske eller lettere patologiske Foran-

dringer af den tidligere omtalte Art, navnlig i Forbindelse med Thyreoidea- eller Gonadefunktionen.

Naar enkelte angiver, at Cholesterinet gennemsnitlig er noget højere hos Kvinder end hos Mænd, ligger dette sikkert i, at den hormonale Hypercholesterinæmi i Forbindelse med Gonadefunktionen ogsaa under fysiologiske Forhold er langt mere dominerende end hos Mænd.

Det er allerede omtalt, at man hos det enkelte Individ har fundet ret konstante Værdier gennem længere Perioder, ligesom de fleste er kommet til det Resultat, at Serumcholesterinet hos Mennesket ikke paavirkes af det med Føden indtagne Cholesterin, men at Organismen selv efter Behov syntetiserer dette Stof.

2. Egne Undersøgelser.

Med den beskrevne Teknik er foretaget et stort Antal Undersøgelser, ikke alene paa Patienter, hos hvilke der ikke er konstateret patologiske Tilstande, der kan antages at influere paa Blodets Cholesterinindhold (se I. Del), men desuden er der foretaget Cholesterinbestemmelser paa en Række Blodprøver, der har været udtaget til Undersøgelser af anden Art paa Institutet. Da det her drejer sig om Personer, der ikke er hospitaliserede, men lever under vidt forskellige Forhold og iøvrigt overvejende tilhører de yngre Aldersklasser, er der herved opnaaet et i denne Forbindelse særlig velegnet Sammenligningsmateriale.

Som omtalt paavirker den normale Fødeindtagelse ikke Blodcholesterinet kendeligt, og det vil derfor ikke være paakrævet, at de undersøgte Personer er fastende (se *Mühlbock & Kaufmann*, Z. f. exp. Med. 102, 461, 1938).

Til Sammenligningsmateriale er saaledes undersøgt Totalcholesterinet i Serum hos 165 Mænd og 129 Kvinder (se Tabel I og II). Værdierne viste en ret stor Spredning, for Mænd fra 127 til 258 mg%, for Kvinder fra 135 til 254 mg%. Som Gennemsnitsværdier fandtes henholdsvis 169 og 178 mg%. Ved nærmere Betragtning ser man imidlertid, at Værdierne i langt de fleste Tilfælde ikke overstiger 190 mg% (for Mænd i 85% af Tilfældene, for Kvinder i 72%), og kun i faa Tilfælde (henholdsvis 2 og 5%) findes Værdier over 230 mg%. (Se Tabel III).

TABEL I

Serumcholesterin hos 165 Mænd (Kontrolundersøgelser).

Dato	Nr.	Cholesterin	Dato	Nr.	Cholesterin	
5/3 36	7	160	27/3 36	26	164	
	9	140		29	178	
	10	127		30	152	
6/3	23	170		31	200	
				45	168	
			29/3	54	176	
				55	162	
				1/4	73	182
78	163					
80	253					
7/3	41	188	2/4	91	165	
	49	136		95	135	
	50	173		98	220	
9/3	66	163	99	150		
	67	165	4/4	21	164	
	68	134		25	151	
11/3	3	179		28	142	
	8	175		41	166	
	12/3	25	204	7/4	54	198
26		167	55		204	
27		175	56		154	
32		230	57		148	
34		145	59		182	
35		155	18/4	62	175	
19/3	34	215		23/4	24	162
	35	172			29	165
	36	205	32		172	
	37	135	33		194	
27/3	22	156	40		153	
	23	161	41	161		
	25	153				

(fortsættes).

TABEL I (fortsat).

Serumcholesterin hos 165 Mænd (Kontrolundersøgelser).

Dato	Nr.	Cholesterin	Dato	Nr.	Cholesterin
27/4 36	61	158	24/8 36	14	132
	63	176		17	171
	67	147		39	217
	68	180		41	163
	69	186		80	159
	86	172		95	176
1/5				98	202
	54	151		92	178
	55	144		101	184
	84	164	6/9	71	149
	89	148		73	143
	90	180	12/9	11	162
7/5	13	138		12	129
	14	148		17	180
	22	142		26	186
	23	157		27	163
	25	187		28	178
	26	152		34	159
13/5	64	178		37	138
	69	165	14/9	22	216
	70	158		26	162
27/5	53	214		27	153
	54	153		28	144
	55	137		37	169
	81	149		41	165
	84	155		44	219
19/8				54	161
	66	168		61	172
	69	200		67	258
	70	151		68	178
	95	164		92	170
	99	177		94	162
				95	180

(fortsættes).

TABEL I (sluttet).

Serumcholesterin hos 165 Mænd (Kontrolundersøgelser).

Dato	Nr.	Cholesterin	Dato	Nr.	Cholesterin
25/9 36	91	185	21/10 36	89	156
				90	160
3/10	40	174			
	37	152	26/10	53	170
	36	222		54	158
	34	162		55	156
	33	170		56	145
7/10	65	165	30/10	94	173
	66	135		95	183
				97	215
16/10	1	133		99	169
	2	175			
	3	166	13/11	21	174
	5	177		22	151
	18	195		23	189
	19	143		24	193
	55	159		25	148
	56	164		26	234
	62	189		34	168
	63	197		41	156
	69	144		42	182
	70	153		43	162
				44	159
21/10	88	192		45	147

TABEL II

Serumcholesterin hos 129 Kvinder (Kontrolundersøgelser).

Dato	Nr.	Cholesterin	Dato	Nr.	Cholesterin
5/3 36	11	164	21/4 36	82	211
	21	185		84	244
	24	180	22/4	5	172
	26	172		34	155
	42	148		36	145
	47	158		65	138
	51	160		87	168
9/3	62	208		89	154
	64	175	1/5	42	163
	70	240		45	192
11/3	4	203		47	177
	9	175		52	203
	12	177		56	168
	14	168	5/5	82	163
	28	153		85	151
	36	182		87	180
	38	159	7/5	11	173
	39	193		16	184
	51	148		65	200
	54	214		67	164
27/3	27	211	27/5	51	178
	28	188		82	167
	43	169	19/8	62	174
	51	160		64	135
	52	172		67	159
	71	174		83	245
	78	172		93	209
	93	198	24/8	4	176
	96	183		6	174
4/4	23	180		12	148
	26	172		15	157
18/4	63	182		18	153
	65	196			

(fortsættes).

TABEL II (fortsat).

Serumcholesterin hos 129 Kvinder (Kontrolundersøgelser).

Dato	Nr.	Cholesterin	Dato	Nr.	Cholesterin
24/8 36	19	168	16/10 36	4	162
	53	197		67	217
	75	193		91	248
	78	179		97	192
	93	157	21/10	84	254
	96	168		86	147
	99	170	26/10	51	190
6/9	62	155		93	163
	64	196		96	170
	72	148	10/11	100	191
	76	233		102	157
	79	158		105	161
	91	172	13/11	46	159
	98	153		62	170
12/9	13	150	18/11	65	168
	15	190		1	161
	18	213	5/12	4	225
14/9	35	186		7	206
	42	195		15	195
	52	174		32	147
	57	160		37	158
	62	186		41	174
25/9	31	175	8/12	21	172
	43	163		26	174
	48	214		28	198
	94	196		52	163
2/10	21	150		55	200
	24	183		58	188
	31	161		77	154
	38	211		78	139
	61	243		101	192
13/10	63	180			
	65	156			

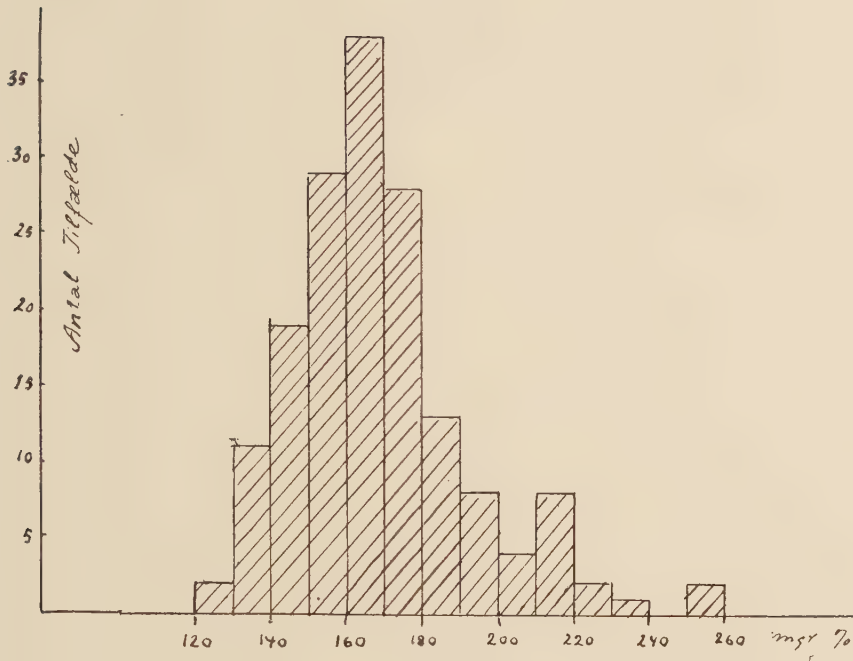


Fig. 1. Serumcholesterin hos 165 Mænd. (Kontrolundersøgelser).

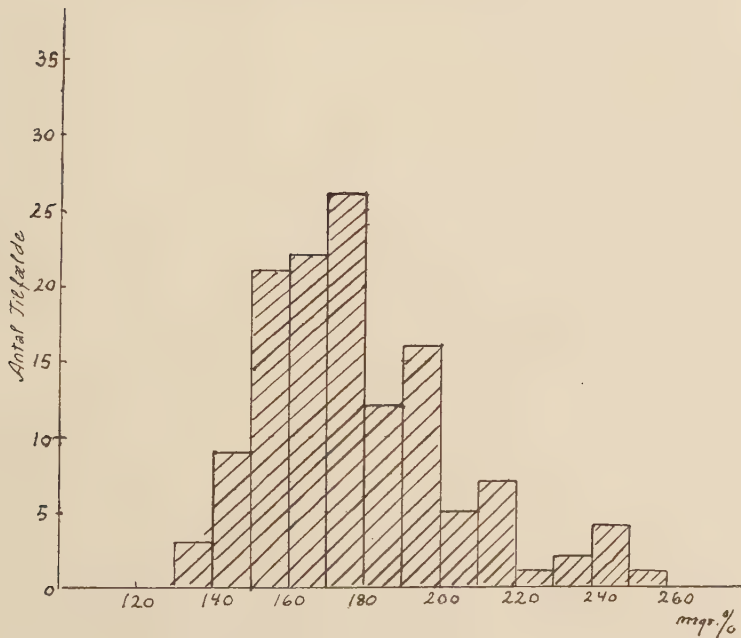


Fig. 2. Serumcholesterin hos 129 Kvinder. (Kontrolundersøgelser).

TABEL III

Kontrolundersøgelser.

	Mænd	Kvinder
Antal undersøgte Serumprøver	165	129
Antal Værdier ≤ 190 mg %	140 (85 %)	93 (72 %)
» » mellem 190 og 230 mg %	22 (13 %)	29 (23 %)
» » over 230 mg %	3 (ca. 2 %)	7 (ca. 5 %)
Maximumsværdi	258 mg %	254 mg %
Minimumsværdi	127 mg %	135 mg %
Middelværdi	169 mg %	178 mg %

Af den grafiske Fremstilling (Fig. 1 og 2) ses, at det største Antal Værdier hos saavel Mænd som Kvinder ligger indenfor et Bælte fra 150—180 mg %. Højere Værdier forekommer dog i en Del Tilfælde og synes noget hyppigere hos Kvinder end hos Mænd, medens Værdier under 130 mg % er ret sjældne. Det er saaledes vanskeligt at fastslaa en bestemt øvre Grænse for Totalcholesterinindholdet i Serum, men med den her anvendte Teknik vil Værdier over 190 mg % tyde paa, at der foreligger en Forøgelse. I mange Tilfælde kan denne imidlertid være hormonalt betinget, saaledes at den ligesom de Forandringer, der skal omtales i det følgende, maa sættes i Forbindelse med de endokrine Organers Funktion.

I alle Tilfælde vil dette Forhold gøre det umuligt at drage sikre Slutninger ud fra en moderat Cholesterinforøgelse i et Enkelttilfælde, f. Ex. ved bestemte Sygdomme o. l., ligesom det i nogen Grad vanskeliggør den kliniske Vurdering af Hypercholesterinæmi som Symptom, som iøvrigt forudsætter Kendskab til alle de øvrige Tilstande, der kan influere paa Blodcholesterinet, og som er omtalt i I. Del.

Ved gentagne Undersøgelser af Cholesterinet hos 2 yngre Mænd (c. 35 Aar) med henholdsvis normalt Cholesterinspejl og Hypercholesterinæmi, fandtes ikke større uberegnelige Svingninger, men gennem 4—5 Mdr. et relativt konstant Cholesterinindhold.

Cholesterin mg %	12/6	17/7	20/8	4/9	5/10	11/11
1. Joh.	147	162	165	152	144	
2. Kr.	260	240	265	232	225	254

Selv om den Stigning, der findes hos normale efter Belastning med Cholesterin i Olivenolie efter al Sandsynlighed ikke staar i Forbindelse med Cholesterinindgiften, men alene maa tilskrives Fedttilførslen, kunde man vel tænke sig, at der i Tilfælde af i Forvejen bestaaende

Hypercholesterinæmi fandtes afvigende Forhold. Med Henblik herpaa undersøgtes et typisk Tilfælde af diabetisk Hypercholesterinæmi med et Serumcholesterin mellem 300 og 400 mg%.

Det drejede sig om en 32-aarig Mand, indlagt paa K.H. kir. Poliklinik: Diabetes var diagnosticeret for 3 Aar siden og behandlet med Insulin i de sidste 2 Aar. Pt. fik nu 8 -- 8 Enheder. Tidligere Lues. W.R.negativ. Vægt 70,7 kg. Hb. 95%. Blodtryk 120/80. Urin: ÷-Diacet. Blodsukker 0.225. Den objektive Undersøgelse (ned. Poliklinik) viste intet særligt, bortset fra talrige smaa Atheromer, særlig paa Ryggen og i Palpebrae.

Der foretoges følgende Cholesterinundersøgelser:

2/2	fastende (Kl. 8)	312 mg%
	Kost som sædvanlig (Kl. 10)	305 »
	8 Enheder Insulin	
	1 Time efter Insulin (Kl. 11)	298 »
	7 Timer efter Insulin (Kl. 17)	300 »
3/2	(Kl. 17)	328 »

Trods Tilførsel af Insulin 8 Enheder Morgen og Aften samt almindelig Kost fandtes altsaa ingen større Døgnsvingninger.

Der foretoges derefter Belastning med 100 g Olivenolie:

4/2	Kl. 8	310 mg%
Indgift af 100 g Olivenolie (pr. os). Kost og Insulin som sædvanlig.		
	Kl. 9	366 »
	Kl. 11	380 »
	Kl. 17	293 »
5/2	Kl. 8	298 »
	Kl. 12	314 »
6/2	Kl. 8	306 mg%
Derefter Indgift af 5 g Cholesterin opløst i 100 g Olivenolie.		
	Kl. 10	362 »
	Kl. 12	360 »
	Kl. 16 ¹ / ₂	284 »
7/2	Kl. 9	324 »
8/2	Kl. 8	308 »
Atter Indgift af 5 g Cholesterin i 100 g Olivenolie.		
	Kl. 12	348 »
9/2	Kl. 8	302 »
Indgift af 5 g Cholesterin i 100 g Olivenolie.		
	Kl. 12	361 »
10/2	Kl. 10	294 »

Undersøgelserne viste altsaa:

1. En Stigning paa indtil 70 mg% 3 Timer efter Belastning med 100 g Olivenolie.
2. En forbigaaende Stigning paa 50—60 mg% efter Belastning med 5 g Cholesterin + 100 g Olivenolie.
3. Trods ialt 3 Belastninger med ialt 15 g Cholesterin i 300 g Olivenolie i Løbet af 4 Dage faldt Serumcholesterinet efter nogle Timers Forløb atter til Udgangsværdierne.

Heller ikke hos 3 normale Individer paavistes ved Undersøgelse af 4 Prøver udtaget med 3 Timers Mellemrum Svingninger i Serumcholesterinet, som kunde sættes i Forbindelse med Fødeindtagelse.

Til de i det følgende meddelte Undersøgelser er Prøverne for Størstedelen udtaget om Formiddagen, inden Hovedmaaltiderne, men dette har ikke været gennemførligt i alle Tilfælde.

B. UNDERSØGELSER OVER SAMMENHÆNG MELLEM BLODCHOLESTERINET OG GONADEFUNKTIONEN.

I. Tidligere Undersøgelser paa Mænd.

Medens adskillige Undersøgelser har vist en tydelig Forbindelse mellem Blodets Cholesterinindhold og Gonadefunktionen hos Kvinder, foreligger der af tilsvarende Undersøgelser paa Mænd kun ganske enkelte, baserede paa faa Tilfælde og uden nøjere Angivelse af normale Sammenligningsværdier, ligesom en Vurdering af Tidsforhold o. a. Faktorer ikke har været mulig.

Den eneste Undersøgelsesrække paa mandlige Kastrater (*Mc. Cullagh & Renshaw* (148) 1934), der kun omfattede Enkeltundersøgelser paa 12 Tilfælde, viste en Tendens til Hypercholesterinæmi, idet Totalcholesterinindholdet i 8 af de 12 Tilfælde var over 200 mg% og i 1 Tilfælde over 400 mg%; ved Substitutionsterapi nærmede Værdierne sig de normale, saaledes angives i 1 Tilfælde et Fald fra 250 mg% til 184 mg% efter Androthinbehandling.

Der var tillige undersøgt en Række andre Stoffer i Blodet, Urinstof, Urinsyre, Kreatinin, Chlor, Kalk, Phosfor, Albumin og Globulin, uden at der blev fundet Afvigelser fra det normale. Til dels paa Basis af de samme Undersøgelser anfører *Mc. Cullagh, Mc. Cullagh & Hicken* (147) (1933) i et Arbejde over Behandling af Hypogonadisme hos Manden med standardiseret Testishormon som de mest karakteristiske Forandringer under Behandlingen en Stigning i Basalstofskiftet og et

Fald i Blodcholesterinmængden. I alle Tilfælde, hvor der var foretaget Stofskifteundersøgelse før Behandlingen, fandtes Stofskiftet nedsat, undtagen i de Tilfælde, hvor der var forløbet mindre end 6 Maaneder efter Kastrationen. Ogsaa nogle langt tidligere foretagne Enkeltundersøgelser kunde tyde paa en vis Sammenhæng mellem Testisfunktionen og Blodcholesterinindholdet; saaledes fandt *Parhon & Parhon* (165) efter Transplantation af en Testis fra en 45-aarig paa en 75-aarig Mand en Sænkning af Blodcholesterinet fra 215 mg% til 160 mg%.

II. Egne Undersøgelser.

Undersøgelser paa Kastrater.

Resultaterne af egne Blodcholesterin-Undersøgelser paa mandlige Kastrater har jeg tidligere (1937) meddelt i kort Form (214.)

Undersøgelserne er foretaget paa ialt 40 mandlige, lovmæssig kastrerede Personer i Alderen 25—62 Aar og opererede i Alderen fra 24—56 Aar.

Angaaende den danske Sterilisationslov og dens foreløbige Resultater fra de første 10 Aar skal iøvrigt henvises til *Sands Arbejder* (186).

En Del af de undersøgte Kastrater havde ved Undersøgelsen Ophold i Psykopatfængsel eller paa Anstalt, medens Blodprøverne paa de øvrige er taget ved Efterundersøgelserne paa Retsmedicinsk Institut.

Alle Prøverne er taget ved Venepunktur.

Cholesterinet er derefter bestemt i 0,2 ccm Serum med den omtalte Metodik. Paa de 40 Kastrater er foretaget 58 Undersøgelser, alle som Dobbeltbestemmelser (ialt 116 Analyser).

Resultaterne er opført i Tabel IV. De anførte Cholesterinværdier angiver Middeltallet af de 2 Analyser, Værdier >190 og 200 mg% er betegnet med henholdsvis (+) og + Hypercholesterinæmi.

Iøvrigt findes opført: 1) Undersøgtes Alder ved første Undersøgelse, 2) Alder paa Tidspunktet for Kastrationen, 3) den forløbne Tid mellem Kastrationen og den første Blodundersøgelse, 4) Vægt før og efter Indgrebet, den sidste svarende til Tidspunktet for første Blodundersøgelse, 5) forøget universel og lokaliseret Fedtbelægning i alle Tilfælde, hvor saadanne Iagttagelser foreligger.

Til Belysning af *Tidsforholdene* er beregnet Middelværdierne for Serumcholesterin paa forskellige Tidspunkter efter Kastrationen. (Tabel V, S. 78.)

TABEL IV

Serumcholesterin hos 40 mandlige Kastrater.

Nr.	Alder	Alder ved Operationen	Siden Kastrationen var ved første Undersøgelse forløbet	Vægt kg	
				før	efter
1	62	56	6 Aar	82	93
2	43	38	5 Aar	82,5	{ 72,8 } 76,3 }
3	33	27	6 Aar		
4	54	48	6 Aar	84	87,5
5	55	49	6 Aar		
6	30	29	10 Mdr.	79	84,2
7	37	31	6 Aar	63,5	65
8	40	35	5 Aar		
9	27	24	3½ Aar	69	68
10	32	28	4 Aar	84	95,5
11	31	27	4 Aar		82,7
12	55	53	2 Aar	85	88,5
13	48	46	2 Aar	73	79
14	40	38	2 Aar		87,5
15	37	35	2 Aar	80	80
16	41	38	2½ Aar	57	60,5
17	25	24	1 Aar	73	78,5
18	30	29	10 Mdr.	62,5	71
19	40	39	7 Mdr.	59,5	69,2
20	47	45	1 Aar		

TABEL IV

Serumcholesterin hos 40 mandlige Kastrater.

Vægt- stigning	Forøget universel Fedtbelægn.	Forøget lokaliseret Fedtbelægn.	Serumcholesterin mg ⁰ / ₀		Hyper- cholesterin- æmi
			1	2	
+	+	+	224	16 Mdr. senere: 267	+
(÷ +)	÷	÷	284	5 Mdr. senere: 264	+
	÷	÷	198		(+)
+		+	177		÷
	÷	÷	260		+
+	+	÷	220	5 Mdr. senere: 218	+
(+)			306		+
	÷	÷	240		+
÷	÷	÷	228	5 Mdr. senere: 234	+
+	+	+	225	15 Mdr. senere: 233	+
	+	+	223		+
+	+	+	233	5 Mdr. senere: 267	+
+	+	÷	195	3 Mdr. senere: 224	(+) +
+	+	÷	204		+
÷	÷	÷	248		+
+	÷	÷	250		+
+	÷	÷	172	5 Mdr. senere: 207	÷ +
+	+	+	246	5 Mdr. senere: 262	+
+	+	÷	305	5 Mdr. senere: 280	+
	÷	(+)	224		+

(fortsættes).

TABEL IV (fortsat).

Serumcholesterin hos 40 mandlige Kastrater.

Nr.	Alder	Alder ved Operationen	Siden Kastrationen var ved første Undersøgelse forløbet	Vægt kg	
				før	efter
21	35	35	7 Mdr.		
22	46	46	5 Mdr.		
23	26	26	6 Mdr.	72	79,5
24	33	33	4 Mdr.		
25	47	46	10 Dage		
26	42	41	10 Mdr.		
27	28	28	3 Mdr.		
28	47	47	4 Mdr.		
29	51	51	4 Mdr.		
30	30	30	6 Mdr.		
31	49	49	0		
32	56	55	8 Mdr.		
33	42	42	3 Uger		
34	33	33	1 Md.		
35	34	34	1 Uge		
36	36	36	1½ Md.		
37	48	48	5 Mdr.		
38	39	39	3 Mdr.		
39	29	29	2 Mdr.		
40	57	50	7 Aar	65	75

TABEL IV (fortsat).

Serumcholesterin hos 40 mandlige Kastrater.

Vægt- stigning	Forøget universel Fedtbelægn.	Forøget lokaliseret Fedtbelægn.	Serumcholesterin mg ⁰ / ₀		Hyper- cholesterin- æmi
			1	2	
+	(+) ÷		181	3 Mdr. senere: 200	(+) +
			198	3 Mdr. senere: 204	(+) +
			230	3 Mdr. senere: 226	+
			183		÷
			149	8 Mdr. senere: 180	÷
			237		+
			160		÷
			172		÷
			213	7 Mdr. senere: 254	+
			192		(+)
			179	2 Mdr. efter K: 182	÷
			193		(+)
			200		(+)
			138	6 Mdr. senere: 170	÷
			128	5½ Mdr. senere: 191	÷ (+)
+	+	+	210		+
			226		+
			237		+
			142		÷
			296		+

TABEL V

Oversigt over Undersøgelserne paa Kastrater.

Antal Undersøgelser	Tidspunkt efter Kastrationen	Middelværdi Serumcholesterin mg %	Gennemsnitsalder (Aar)
15 paa 14 Personer	mindre end 6 Mdr.	182	40
14 » 12 »	$1\frac{1}{2}$ —1 Aar	217	38
15 » 11 »	1—4 Aar	230	38
6 » 4 »	4—6 Aar	245	37
7 » 6 »	over 6 Aar	247	51

Sammenlignet med Gennemsnitsværdien for »normale« (169 mg %) ses en gradvis Stigning til 247 mg % for 6-Aars-Kastraterne. Navnlig i Løbet af 2. Halvaar efter Kastrationen ses en tydelig Stigning (46 mg %), der for de følgende Grupper endnu forøges noget, indtil der naas Gennemsnitsværdier omkring 250 mg %. (Se Fig. 3).

Hvad de undersøgte Alder angaar, ses, at Cholesterinforøgelsen er uafhængig af denne, da Gennemsnitsalderen for de første 4 Grupper Vedkommende ligger ret konstant omkring 38 Aar.

Cholesterinstigningen synes desuden uafhængig af Alderen paa Tidspunktet for Kastrationen, idet forøgede Værdier lige saa hyppigt ses hos Personer opererede i forholdsvis yngre Alder som hos de ældre.

I Tilfælde, hvor Undersøgelserne er gentaget hos samme Personer, er iagttaget Stigning saavel indenfor det første Aar (Nr. 21, 25, 29, 34 og 35) som efter dette (Nr. 1, 10, 12, 13 og 17) (Tabel IV).

Hypercholesterinæmien ses ofte stærkt udtalt netop i de Tilfælde, hvor der er iagttaget større Vægtstigning og forøget Fedtbelegning, men paa den anden Side kan Cholesterinforøgelsen paavises i adskillige Tilfælde, hvor der ikke findes Adipositas, og den maa sikkert opfattes som en tidligere indtrædende Forandring end Fedtaflejringen. (Se f. Ex. Nr. 2, 5, 8, 9 og 15).

Ved de stærkeste Forandringer m. H. t. Fedtaflejring og -fordeling fandtes heller ikke de højeste Cholesterinværdier.

Undersøgelser ved Hypogonadisme.

Da man saaledes meget ofte fandt høje Cholesterinværdier hos Kastrater, vilde det yderligere have Interesse at undersøge saadanne Tilfælde, hvor der klinisk fandtes Tegn paa Testisatrofi og Hypogonadisme.

1. *Congenit Hypogonadisme hos en 33-aarig Mand.* (Retsmedicinsk Institut).

Ved Undersøgelsen fandtes: Højde 172 cm, Vægt 64 kg, svagt udviklet Muskulatur, afrundede Former, Fedtansamling svarende til Mammae. Scrotum lille som hos en Dreng, højre Testis ca. hassel-

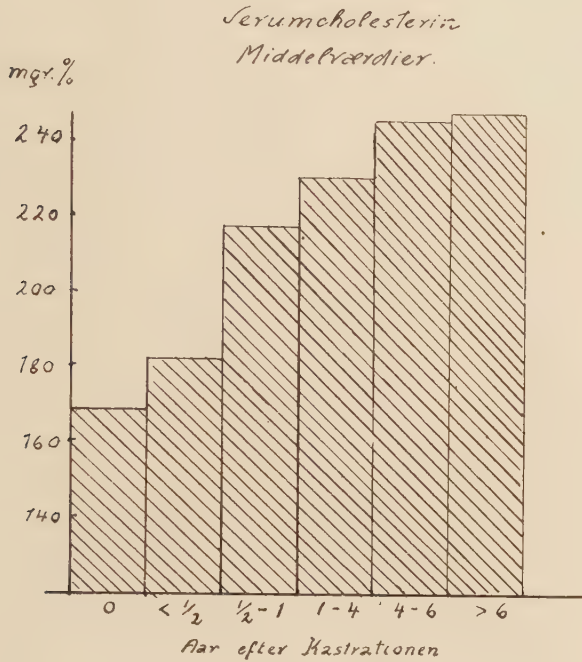


Fig. 3. Serumcholesterin.
Middelværdier i Relation til den siden Kastrationen,
forløbne Tid.

nødstor, ret fast af Konsistens, venstre Testis mindre end højre, liggende halvvejs nede i Scrotum. Prostata føltes betydelig mindre end normalt. *Serumcholesterin*: 275 mg%.

2. *Hypogonadisme hos en 49-aarig Mand.*

Indlagt paa K.H., VII Afd. 7/5—4/6 38. Derefter til fortsat Undersøgelse og Behandling hos Dr. E. Hart Hansen. Pt.s Hovedklager var Træthed, Hedestigninger og Gigttilfælde. Stofskifte (ambulant) 102—96%. Højde 170 cm, Vægt 62 kg. Før Begyndelsen af Hormonbehandling fandtes Genitalia smaa, atrofiske, Testes 2×2 cm, Prostata næsten ufølelig, atrofisk. *Serumcholesterin* (23/7). 253 mg%.

3. *Atrofia testis, Retentio testis sin. hos en 21-aarig Mand.* (K.H. kir. Poliklinik).

Ved Undersøgelsen fandtes venstre Testis lille, atrofisk, beliggende helt opadtil i Inguinalkanalen. Højre Testis i Scrotum, godt hasselnødstor, genitalia externa smaa. Abnorm Fedtaflejring paa Bryst, Hofter og Abdomen. *Serumcholesterin: 220 mg %.*

4. *Kryptorchisme hos en 14-aarig.* (K.H. kir. Poliklinik).

Begge Testes fandtes i øverste Del af Inguinalkanalen, Genitalia infantile; forøget Fedtaflejring. *Serumcholesterin: 227 mg %.*

5. *Atrofia testis, Retentio testis dx. hos en 15-aarig.* (K.H. kir. Poliklinik).

Serumcholesterin: 204 mg %.

I alle disse Tilfælde fandtes altsaa Værdier, der ligger over de normale Gennemsnitsværdier, og i de 2 første Tilfælde, hvor man maatte antage fuldstændig ophævet Gonadefunktion, fandtes udtalt Hypercholesterinæmi af Størrelse som de højeste Værdier hos Kastraterne.

R é s u m é af egne Undersøgelser paa Kastrater og hypogonade.

Efter disse Undersøgelser paa et større Materiale, maa Forøgelse af Totalcholesterinindholdet i Blodet (Hypercholesterinæmi) betragtes som en typisk Forandring hos mandlige Kastrater. Stigningen er i Reglen først tydelig udtalt efter Forløbet af de første 6 Maaneder efter Kastrationen, og den fortsætter derefter, indtil 4—6 Aar efter Indgrebet. Det er endvidere karakteristisk, at Stigningen aldrig er excessiv høj, kun meget sjældent over 300 mg %. Hyppigst naas Værdier omkring 250 mg % hos 4—6 Aars Kastraterne, medens Gennemsnitsværdien for alle de Tilfælde, hvor der var forløbet mindst $\frac{1}{2}$ Aar efter Kastrationen var 231 mg %, d.v.s. 62 mg % over Gennemsnitsværdien i det anvendte Kontrolmateriale. De undersøgte Alder var uden Indflydelse paa Cholesterinforøgelsen. Selv om den udtalte Hypercholesterinæmi hyppigt findes i Tilfælde med forøget Fedtaflejring, synes den ikke i alle Tilfælde proportional med denne og maa antagelig opfattes som en tidligere indtrædende Forandring.

I Tilfælde af nedsat Gonadefunktion fandtes ligeledes forøgede Cholesterinværdier i Blodet; i de 2 af disse Tilfælde, hvor man maatte antage fuldstændig Ophør af Testisfunktionen, fandtes Cholesterinværdier paa over 250 mg %.

III. Tidligere Undersøgelser paa Kvinder.

Graviditetshypercholesterinæmi.

Den første Beskrivelse af Graviditetshypercholesterinæmien skyldes *Chauffard* & Medarbejdere (50), medens *Neumann & Herrmann* (156) kort forinden havde paavist en Lipoidforøgelse under Graviditeten. Disse sidste Forskere udvidede derefter deres Undersøgelser til en Bestemmelse af de enkelte Lipoidbestanddele (95). Efter *Chauffard* indtræder der en gradvis Stigning i Cholesterinindholdet i Løbet af de første 7 Maaneder af Graviditeten, medens det er konstant i de sidste 2 Maaneder. 6 Dage post partum er Værdierne atter normale; derefter fandtes atter en Stigning til 11. Dag i Puerperiet, efterfulgt af et gradvis Fald, til Normalværdierne naas omkring Slutningen af 2. Maaned. Alder, tidligere Graviditeter og Laktation var uden Indflydelse paa Forløbet af denne Kurve. Disse Undersøgelser er senere i det store og hele bekræftet af en Række Undsøgere (*Lindemann* (141), *Tyler & Underhill* (226), *Eufinger* (68)).

Selve Stigningens Højde angives noget forskelligt efter den anvendte Teknik og Tidspunktet i Graviditeten, men hyppigst findes en maximal Stigning paa 60—100 mg% Totalcholesterin i Serum. *Pribram* (169) angiver for ikke-gravide 140—160 mg%, for gravide 210—280 mg%, *Huffmann* (98) finder en Stigning paa 80—100 mg%. *Gardner & Gainsborough* (74) angiver som Gennemsnitsværdier 233 mg% under Graviditeten og 153 mg% hos ikke-gravide. *Dieckmann & Wegner* (64), der sammenstillede forskellige Undsøgeres Resultater, beregnede heraf Middelværdierne 234 og 175 mg% for henholdsvis gravide og ikke-gravide.

Undersøgelser over Forholdet mellem frit Cholesterin og Estercholesterin under Graviditeten har derimod ikke givet overensstemmende Resultater. Saaledes fandt *Hellmuth* (91) ingen Forskydning heri eller i Forholdet Cholesterin: Lecithin og Cholesterin: Totalfedt. Andre Undersøgelser (*Tyler & Underhill* (226)) viser en relativ Forøgelse af Cholesterinester. Ved gentagne Undersøgelser hos gravide fandt *Gardner & Gainsborough* (74) en Forøgelse af det fri Cholesterin indtil 30. Uge, medens Estercholesterin samtidig var lavt; derefter var det omvendte Tilfældet, indtil Tidspunktet omkring Fødslen. I nogle Tilfælde fandtes tydelig Parallelisme mellem Mængden af frit Cholesterin og Totalcholesterin. *Kaufmann & Mühlbock* (113) fandt ved Undersøgelser paa 32 gravide Kvinder i intet Tilfælde en Forandring af Esterkvotienten.

I Puerperiet kan Cholesterinkurven vise et noget forskelligt Forløb. *Huffmann* (98) fandt et mindre stejlt Fald, saa at normale Værdier først indtraadte efter 8 -10 Dages Forløb. Sandsynligvis kan Laktationen ad indresekretorisk Vej influere paa Forløbet.

Kogan, Lewenson & Libin (120), der undersøgte Blodcholesterinet før og efter *Abortus provocatus*, fandt et betydeligt Fald i Løbet af de første 4 Dage efter Indgrebet i Modsætning til det langsomme Fald efter den normale Fødsel.

Ved Analyse af Serum fra v. umbilicalis (Navlesnorsblod) findes langt mindre Cholesterinindhold end i Moderens Blod, i Reglen omkring 50 mg%.

Spørgsmaalet om Graviditetshypercholesterinæmiens Genese og Relationen mellem Hypercholesterinæmi og Binyrebarkhypertrofi er allerede berørt i I. Del. *Boyd* (32) har ment, at det drejede sig om en sekundær Forøgelse paa Grund af Forandring af Lipoidmængden i det hele taget. Efter *Kaufmann & Mühlbocks* Cholesterinbalanceforsøg (113) paa gravide Kvinder ved vi, at det drejer sig om en endogen Forandring, idet der under Graviditeten udskiltes mere Cholesterin, end der tilførtes med Føden, og trods Hypercholesterinæmi fandtes en Merudskillelse af Cholesterin, der var fuldt saa stor som hos sunde ikke-gravide. Ogsaa i Puerperiet fandtes Cholesterinbalancen negativ: saaledes udskiltes fra 10. til 41. Dag i Puerperiet 15,3 g mere Cholesterin, end der tilførtes med Føden. Det skal i denne Forbindelse nævnes, at der ogsaa hos Mennesket er paavist Forandringer af Binyrebarken under Graviditeten, Hyperplasi af Zona fasciculata med forøget Vakuolisering af Cellerne (*Sambalino* (183)), Forøgelse af Zona fasciculata (*Kolde* (121)). Ved Komplikation med Eklampsi eller Nefritis bemærkede *Sambalino* forholdsvis ofte Adenomatose af Binyrebarken.

Patologiske Tilstande under Graviditeten kan have Indflydelse paa Cholesterinmængden i Blodet; ved Hyperemesis findes saaledes i de fleste Tilfælde relativ Hypocholesterinæmi og i de svære Tilfælde lavere Værdier end hos normale ikke-gravide (*Bársony* (12)).

Blodcholesterinsvingninger under Menstrualcyclus.

Flere Undersøgere har fundet mere eller mindre karakteristiske Blodcholesterinsvingninger under den menstruelle Cyclus. Ved Serieundersøgelser fandt *Goñalons* (80) en Stigning 5—7 Dage før og under Menstruationen, efterfulgt af et ret stejlt Fald til det normale. I den intermenstruelle Periode var Værdierne paafaldende konstante. *Kaufmann & Mühlbock* (111), der undersøgte Cholesterinet hos 5 Kvinder med normal Cyclus, fandt ved Undersøgelser gennem flere Perioder

en Sænkning enten kort før, under eller kort efter Menstruationen («menstruel Cholesterinsturz»), der androg indtil 41 % af Middelværdien; i den præmenstruelle Fase fandtes i Reglen en Stigning paa ca. 50 %. Ved fortsatte Undersøgelser (112) viste det sig, at det menstruelle Cholesterinfald væsentlig var betinget af et Fald i det frie Cholesterin med en Stigning af Esterkvotienten til ca. 85—90 %. Undersøgelser over Lecithinindholdet viste ingen regelmæssige Forandringer i Forbindelse med Cyclus. Udførlige Undersøgelser er desuden foretaget af *Okey & Boyden* (159), der som den mest karakteristiske Forandring fandt et Cholesterinfald under Menstruationen, medens der forud for eller efter dette næsten altid fandtes mindst 1 Værdi højere end Individets Gennemsnitsværdi. I 50 % af Tilfældene fandtes den laveste Værdi inden 24 Timer efter Menstruationens Begyndelse, i 96 % inden 4 Dage. Tidsrummet mellem de høje og lave Værdier varierede fra 1 til 14 Dage.

I ca. Halvdelen af Tilfældene fandtes den højeste Værdi efter Menstruationens Begyndelse og efterfulgtes af et ret stejlt Fald til den laveste Værdi. Den postmenstruelle Stigning var i Reglen af længere Varighed, men mere variabel. Som Gennemsnit af Differensen mellem den højeste og laveste Værdi under Menstruationen fandtes 84 mg % (eller 54 %) imod 41 mg % (28 %) i den intermenstruelle Periode. Undersøgelserne omfattede ialt 26 Perioder hos 16 Kvinder.

Amenorrhoe.

Ved Amenorrhoe fandt *Bab* (11) forøgede Lipoidværdier, medens Værdierne var lave ved Endometritis hæmorrhagica.

Paa Grundlag af Iagttagelser ved Laparotomi mente han, at et lavt Lipoidindhold ved Amenorrhoe med stor Sandsynlighed tyder paa, at der endnu findes funktionsdygtigt Ovarievæv. Ogsaa *Lindemann* (141) o. a. paaviste forøget Lipoidindhold i Blodet ved Amenorrhoe. *Kogan, Lewenson & Libin* (120) fandt ved Undersøgelse af 10 amenorrhøiske Kvinder mellem 18 og 34 Aar i alle Tilfælde meget høje Cholesterinværdier (mellem 272 og 380 mg %).

Klimakterium og Kastration.

I det fysiologiske Klimakterium og hos operativt kastrerede er i en Række Tilfælde paavist forøgede Lipoidværdier. *Kaufmann & Mühlbock* (111) fandt i enkelte saadanne Tilfælde forøget Cholesterin, Lecithin og Fedtsyrer, men kunde ikke paavise regelmæssige Forandringer. I denne Forbindelse skal nævnes, at *Bokelmann & Mühlbock* (29)

ved Undersøgelse af Serumcholesterin hos Kvinder i forskellige Aldersklasser fandt en gennemsnitlig Stigning paa ca. 40 mg% efter 50-Aars Alderen, medens de ikke fandt nogen Forandring af Esterkvotienten.

IV. Egne Undersøgelser.

Et Materiale af operativt kastrerede Kvinder analogt med det her undersøgte af mandlige Kastrater har ikke været tilgængeligt. Tilsvarende Cholesterinundersøgelser er derimod foretaget dels paa et mindre Antal Kvinder, der (paa Kommunehospitalets Røntgenklinik) paa Grund af Metrorrhagi har været behandlet med Røntgenbestraaling af Ovarierne og derefter frembudt mere eller mindre udtalte klimakteriske Bortfaldssymptomer, dels paa nogle Patienter med Amenorrhoe, der har været indlagt til Behandling herfor paa *Rigshospitalets gynækologiske Afd. I*.

Blodprøverne paa de førstnævnte er udtaget ved Efterundersøgelser paa Kommunehospitalet.

Patienter behandlet med Røntgenbestraaling af Ovarierne.

1. (J.2817 b), 45 Aar. Røntgenbehandlet gentagne Gange 1933 paa Grund af stærke Menorrhagier. Ved Exploration følte et kokusnødstort Fibrom. Siden den sidste Bestraaling ingen Blødning (19/5 33), men Almentilstanden er stærkt paavirket af Klimakteriet. Tager paa i Vægt.

Ved Efterundersøgelsen (31/3 38) oplyses:

Ingen Blødning siden. Er taget stærkt paa i Vægt (ca. 22 kg), vejer nu 92 kg. Lider af Svedeture i Anfald og har været meget nervøs. Har desuden siden Bestraalingen faaet »Gigtsmerter«, hvorfor hun bliver behandlet med Massage et Par Maaneder hvert Aar. + Træthed. Har været behandlet med Injekt. af Ovariehormon; senere Thyrovex. Blodtryk: 130/80 mm.

Cholesterin: 249 mg%.

2. (J.1784 s), 46 Aar. 1930 opereret paa K.H. for en Underlivstumor med Fjernelse af *begge Ovarier* og Tubae. Derefter tydelige Bortfaldssymptomer med Vægttiltag og Hedestigninger. Jan. 31 pludselig stærk Blødning. Abrasio (Hypertrofia irregul.). Fik Røntgenbestraaling af Ovarierne (25/11). Siden ingen Blødning, kun stærke Svedeture og Vægtstigning (ca. 25 kg).

Ved Efterundersøgelsen (31/3 38) oplyses: ingen Blødning siden. Vægtstigningen vedbliver, vejer ca. 90 kg, klager over voldsomme Hedeture, Træthed og Nervøsitet. Ingen subjektive Ledtilfælde. Har ikke været hormonbehandlet, Blodtryk: 140/90 mm.

Cholesterin: 315 mg%.

3. 47 Aar. 1929 behandlet med Røntgenbestraaling paa Grund af Metrorrhagi. H.D.: Hypertrofia irregul. (Gentagne Gange). Exploration viste dueægstort Fibrom i Forvæggen af Uterus. Ingen Blødning siden. Efter Røntg.beh. en Del Hedeture og siden stadig taget paa i Vægt.

Ved Efterundersøgelsen (30/3 38) oplyses:

Hedeture er nu ophørt, men hun tager stadig paa, (vejer nu 85 kg, før 67 kg). Har ikke været hormonbehandlet. Blodtryk: 140 mm.

Cholesterin: 295 mg%.

4. (J.1938 b), 45 Aar.

Gentagne Gange Abrasio p. Gr. a. stærke Blødninger, stadig Recidiv, (7/5 31) Abrasio. H.D.: Hypertrofia irregularis. Derefter Røntgenbehandl. i 3 Serier. (2/10). Ingen Blødning siden sidste Behandling. Rigelige Hedestigninger. Ved Efterundersøgelse (30/3 38) oplyses: Ingen Blødning siden. Tiltagende Adipositas efter Røntg.bestraalingen, i det første Aar fra c. 57 til 68 kg, vejer nu c. 70 kg. Klager over Træthed, Nervøsitet, Smerter i begge Knæ, Ankelødemer. ÷ Hedeture. Har ikke faaet Hormonpræparater til Stadighed. Blodtryk: 130/80 mm.

Cholesterin: 272 mg%.

5. (J.2908 s), 44 Aar.

1933 indl. paa K.H. p. Gr. a. stærke, urgm. Blødn., Abrasio. H.D.: Hypertrofia irregul. Undersøgelsen viste iøvrigt intet særligt. Behandl. med Røntgen (Juni 33), Vægt da 61 kg, (22/9). Ingen Blødn., rigelig Hedestignr. Ved Efterundersøgelsen (31/3 38) oplyses: Ingen Blødning siden; klager stadig over Hedeture, befinder sig ellers vel nu, ingen Træthed, Nervøsitet eller Ledtilfælde. Har ikke faaet Hormonpræparater. Vægt nu 66 kg, Blodtryk 175/90 mm.

Cholesterin: 282 mg%.

6. (J.3328 s), 39 Aar.

Juli 1934 Røntgenbestraaling paa Grund af Metrorrhagier.

Flere Gange Abrasio. Nov. 34 atter Blødn., ny Serie Røntgen. Jan. 35: meget stærke klimakteriske Klager. Vægt 93 kg (før Behandl. 85,4 kg). 8/8 36. Ingen Blødn. siden, stadig besværet af Hedestigninger og Lændesmerter. Maa stadig tage Ovarietabl. Ved Efterundersøgelsen (31/3 38) oplyses: En enkelt Blødning April 35, ikke siden. Vægt nu ca. 105 kg. Lider af Varicer og Platfod. Ingen Hedeture. Klager over Træthed og Nervøsitet. Faar stadig i Perioder Ovarietabletter. Blodtryk: 130/70 mm.

Cholesterin: 217 mg%.

TABEL VI
Kvinder behandlet med Røntgenbestraaling af Ovarierne.

Nr.	Alder	Tid forløbet siden Røntgenbestraalingen	Amenorrhoe'ens Varighed	Vægt (kg)	Vægtstigning (kg)	Subject. klimakt. Sympt.	Blodtryk	Serum- cholesterin
1	45	5 Aar	5 Aar	92	22	+	130	249
2	46	7 Aar (tidl. Ovariectomia dupl.)	7 Aar	90	25	+	140	315
3	47	9 Aar	9 Aar	85	18	+	140	295
4	45	7 Aar	7 Aar	ca. 70	ca. 13	+	130	272
5	44	5 Aar	5 Aar	66	5	+	175	282
6	39	4 Aar	4 Aar	105	ca. 7	+	130	217
7	26	$\left\{ \begin{array}{l} 20 \text{ Mdr.} \\ 23 \text{ »} \end{array} \right\}$	$1\frac{1}{2}$ Aar	66	8			$\left\{ \begin{array}{l} 236 \\ 224 \end{array} \right\}$

Desuden er undersøgt:

7. 26-aarig Kvinde (Ebberødgaard).

Røntgenkastration Juni 1934 p. Gr. a. Hypersexualitet. Efter Røntgenbehandlingen betydelig Vægtstigning. Vægt: (1/1 35 57½ kg, 1/5 65 kg, 1/9 69 kg, 1/12 66 kg.

22/1 1936: *Cholesterin*: 236 mg%.

25/4 1936: *Cholesterin*: 224 mg%.

Selv om man efter den saakaldte Kastrationsbestraaling ikke med Sikkerhed kan regne med en fuldstændig Ophævelse af Ovariefunktionen, er dog de fleste af den Anskuelse, at Bortfaldssymptomerne efter Røntgenkastration i det store og hele svarer til Symptomerne, der optræder efter operativ Kastration; dette gælder ogsaa den af flere Undersøgere paaviste Stofskiftenedsættelse.

De undersøgte Tilfælde er opført i Tabel VI.

Fælles for alle disse 7 Tilfælde er, at der i Tilslutning til Røntgenbestraaling af Ovarierne er indtraadt Menopause, saaledes at der ikke senere har været Blødning. Desuden viser samtlige Tilfælde en ikke ringe Vægtstigning (indtil 25 kg). I saa godt som alle Tilfælde har der været subjektive klimakteriske Symptomer. Blodtrykket viser Tendens til Forøgelse, i Reglen ca. 10—20 mm.

Serumcholesterinet er i alle Tilfælde højt og er i de 5 første Tilfælde endog betydeligt forøget; gennemsnitlig findes 266 mg%.

Amenorrhoeopatienter.

De følgende 6 Amenorrhoeopatienter har alle i 1938 været indlagt paa Rigshospitalets gynækologiske Afd. I. De anførte Sygehistorier og kliniske Undersøgelser — herunder Hormonanalyser — stammer fra Afdelingens Journaler.

1. (J.611/37) 20 Aar. 1. Indl. Dec. 37, Vægt 50 kg. Blodtryk 90/70 mm Primær Amenorrhoe. Status: psykisk normal, fysisk infantil. Uterus lille. Sondelængde 5 cm. Mammæ smaa; ingen Axil- eller Pubeshaar. Røntgenundersøgelse viser Sella turcica normal. Stofskifte (10/12) 105%, (13/12) 102%. *Hormonanalyse*: Gonadotropt Hormon 45 — 150 R.E., Østrin 5 — 17 M.E., 4/1—19/3 38 Ovexbehandl. 27/3 Blødning. (H.D.: Proliferationsfase).

14/4. *Cholesterin*: 212 mg%.

Senere kombineret Antex-Physex-Behandling uden Resultat.

2. (J.265/38). 19 Aar. 1. Indl. 20/4 38, Menses fra 14 Aar, i Beg. 4—5 Dage, 28 Dages Interval. Fra 15 Aar aftaget i Hyppighed og Varighed, og der har derefter kun været Antydning af Blødning med ½—1 Aars Mellemrum, sidst i Aug. 1937.

Ved Indl.: Stofskifte (25/4) 85,5 %, (26/4) 76,4 %. Blodtryk: 102/70 mm. Ved Røntgenundersøgelse: Sella turcica normal. Legemstype i det store og hele normal, feminin. Vægt 59,6 kg. Uterus synes meget lille, palperes utydeligt, Sondelængde knap 6 cm. *Hormonanalyse*: Gonadotropt Hormon 6 R.E., Østrin 166 — 50 M.E.

20/4. *Cholesterin*: 260 mg %.

3. (J.70/37) 20 Aar. 1. Indl. 9/2 37, da aldrig tidligere menstrueret. 1932—35 gentagne Gange behandlet for Anorexia nervosa og Emaciatio. Vægt 1933: 28 kg. Højde 155 cm. April 35: 42,3 kg. Jan. 37: 57,9 kg.

Siden April 35 behandlet med Antex og Ovex i ret smaa Doser. Det sidste $\frac{1}{2}$ Aar ikke hormonbehandlet. 5/2 37 for første Gang sparsom Blødn., Habitus normal. Uterus noget lille. Stofskifte (1/2, 3/2): 105 — 96 %. Behandl. med Physex. 2. Indl. 20/4 38. Vægt 64,4 kg. Blødning sidst 17/1. (H.D. urgm.prolifererende Slimhinde). *Hormonanalyse*: Gonadotropt Hormon 11 — 16 R.E.

20/4. *Cholesterin*: 192 mg %.

4. (J.139/38). 20 Aar. Menses fra 17 Aar, i Begyndelsen 6—9 Dage med 2 Mdr.s Interval, senere tiltog Cycluslængden, og der har de sidste Gange været flere Mdr. imellem. Har ikke været menstrueret i de sidste 4 Aar. Stofskiftet har været nedsat til 75 %. Har fra 16/3 38 konstant faaet Tabl. gl. thyr. 1 Tabl. Nr. 1 og 1 Tabl. Nr. 2 dgl.. *Hormonanalyse*: Gonadotropt Hormon 1 — 5 R.E., Østrin < 11 M.E. (Febr.—Marts). 20/4 38. *Status*: Kroppstype normal, noget barnlig af Udseende. Uterus valnødstor. Sella turcica naturlig. Stofskifte: 90.9 — 96,8 %.

20/4. *Cholesterin*: 256 mg %.

5. (J.233/38). 32 Aar. 1. Indl.: 25/3 38. Sidste normale Menstruation for $\frac{1}{2}$ Aar siden, senere kun Antyning af Blødning. Har taget ca. 12 kg paa i Vægt. Behandlet med Thyreoidin. *Status*: ret stærk Adipositas. Vægt 78,7 (25/3), Blodtryk 140/100. Stofskifte: 98 og 91 %. Sella turcica normal. Uterus normal Størrelse. *Hormonanalyse*: Gonadotropt Hormon 1 R.E., Østrin < 8 M.E.

5/4. *Cholesterin*: 240 mg %.

6. (J.271/38). 17 Aar. 1. Indl.: 21/2 38. Er født blind. Menses fra 15 Aar, var rgm. $\frac{1}{2}$ Aar. Har ikke været til Stede i sidste $1\frac{1}{2}$ Aar. Ingen Hedestigninger. + Træthed. I det sidste $\frac{1}{2}$ Aar maanedlige Abdominalsmærter. *Status*: normal Habitus. Uterus føles rectalt ikke formindsket. Vægt 54,2 kg, Blodtryk 110/85 mm, Sella turcica lille. Stofskifte (23/2) 98 %. *Hormonanalyse*: (24/2—1/3), Gonadotropt Hormon 25 — 15 R.E., Østrin: 11 — 13 M.E.

Fra 2/3—8/3 Antex-Physexbehandling. Er endnu ikke menstrueret 5/4.

5/4. *Cholesterin*: 245 mg %.

TABEL VII

Serumcholesterin ved Amenorrhoe.

Nr.	Alder	Amenorrhoe'ens Varighed	Vægt (kg)	Basal- stofs-kifte	Udskillelse af gonadotrop Hormon (R. E.)	Udskillelse af Østrin (M. E.)	Særlige Forhold	Serum- cholesterin
1	21	primær	50	105—102	45—150	5—17	Prolanuri	212
2	19	sekundær Bl. med $\frac{1}{2}$ —1 Aars Mellemrum	59,6	85,5—76,4	6	166—50	Nogen Adipositas Nedsat Stofs-kifte	260
3	21	oprindelig primær 1. Bl. Febr. 37	64,4	105—96	11—16	11	1932—35 behandlet for Anorexia nervosa, Emaciatio Vægt 28—42 kg	192
4	20	sekundær 4 Aar	—	90,9—96,8 (tidl. 75)	1—5	< 11	Thyreoidin- behandlet Uterus valnødstor	256
5	32	$\frac{1}{2}$ Aar	78,7	98—91	1	< 8	Adipositas (Thyreoidin- behandlet)	240
6	17	sekundær $1\frac{1}{2}$ Aar	54,2	98—91	25—15	11—13	Prolanuri	245

I Tabel VII er opført de vigtigste Fund. Der ses ogsaa i disse Tilfælde Hypercholesterinæmi eller i hvert Fald Tendens hertil. I de 6 undersøgte Tilfælde fandtes gennemsnitlig 234 mg%, og i de 4 af disse 240 mg% eller højere Værdier.



Fig. 4. Serumcholesterin i de undersøgte Tilfælde af »Røntgenkastration« og Amenorrhøe.

En nærmere Klassificering udover, hvad der fremgaar af de anførte Forhold, er vanskelig. Som de vigtigste endokrine Aarsager til Amenorrhøe i Almindelighed anføres mangelfuld Udvikling af Genitalia, Glandl. thyroidea eller Hypofysen eller en Dysfunktion af disse Organer. I Tilfælde af Hypothyreoidisme vil denne som tidligere nævnt i sig selv kunne medføre Hypercholesterinæmi, der antagelig er af en anden Genese. Utvivlsomt findes der ogsaa Tilfælde, hvor Amenorrhøe'en ikke ledsages af Cholesterinforøgelse, saaledes vil f. Ex. hypo-

fysær Kakeksi, Tuberkulose, Intoxikationer, mangelfuld Ernæring o. l. Tilstande ofte i sig selv medføre Hypocholesterinæmi.

Cholesterinforøgelsen i de her undersøgte Tilfælde maa antagelig opfattes som Udtryk for en nedsat (evt. ophævet) Ovariefunktion med deraf følgende Forstyrrelse i det normale Sammenspil mellem de endokrine Organer indbyrdes.

Kort resumeret kan man altsaa sige, at ligesom der hos Mænd fandtes Hypercholesterinæmi ved nedsat Gonadefunktion (Kastration, Hypogonadisme) finder man tilsvarende Forhold hos Kvinder, enten det drejer sig om en kunstig Ophævelse (eller Nedsættelse) af Ovariefunktionen (som ved Røntgenbestraaling), eller denne er betinget af en endokrin Forstyrrelse (som hos Amenorrhoepatienterne). (Se Fig. 4).

Blodcholesterinsvingninger under Cyclus.

De cycliske Svingninger i Blodets Cholesterinindhold er ofte lidet udtalte og saa uregelmæssige, at de paa Grund af individuelle Variationer i Cholesterinspejlets Højde — ved enkelte Undersøgelser paa forskellige Tidspunkter i Cyclus vanskeligt kan erkendes.

For at paavise disse Svingninger er det derfor nødvendigt at foretage Serieundersøgelser med kun faa Dages Mellemrum paa samme Individuer.

Fig. 5 viser en saadan Kurve over Serumcholesterinet hos en 23-aarig Kvinde (S), der har været regelmæssig menstrueret fra 15-Aars Alderen, Menses af 3—4 Dages Varighed med 28 Dages Interval. Blodprøverne er alle udtaget fastende med 2—4 Dages Mellemrum.

Der fandtes følgende Værdier (Tabel VIII).

TABEL VIII

Serumcholesterin under Cyclus hos en 23-aarig.

Dato	Cholesterin	Menses	Dato	Cholesterin	Menses
23/4	175		11/5		
24/4			12/5	175	
25/4			13/5		
26/4		x	14/5	170	
27/4	173	x	15/5		
28/4		x	16/5	183	
29/4	145	x	17/5		
30/4		x	18/5		
1/5	160		19/5	140	
2/5			20/5		x
3/5			21/5		x
4/5			22/5	175	x
5/5	162		23/5		x
6/5			24/5		
7/5			25/5		
8/5			26/5	150	
9/5	148		27/5		
10/5			28/5	175	

Kurven viser et noget uregelmæssigt Forløb. Ved nøjere Betragtning ser man følgende:

1. Fra ca. 14. Dag i Cyclus finder man i Træk flere Værdier, der alle ligger højere end Værdierne siden forrige Menstruations Ophør. Denne præmenstruelle Stigning svarer sandsynligvis til den af *Mühlbock & Kaufmann* og *Okey & Boyden* beskrevne.

2. Lige før og under Menstruationen findes uregelmæssige Svingninger med enkelte paafaldende lave Værdier.

3. I første Halvdel af den intermenstruelle Periode findes kun mindre Variationer.

Det mest karakteristiske ved den cycliske Cholesterinkurve er saaledes en Stigning i den præmenstruelle Fase.

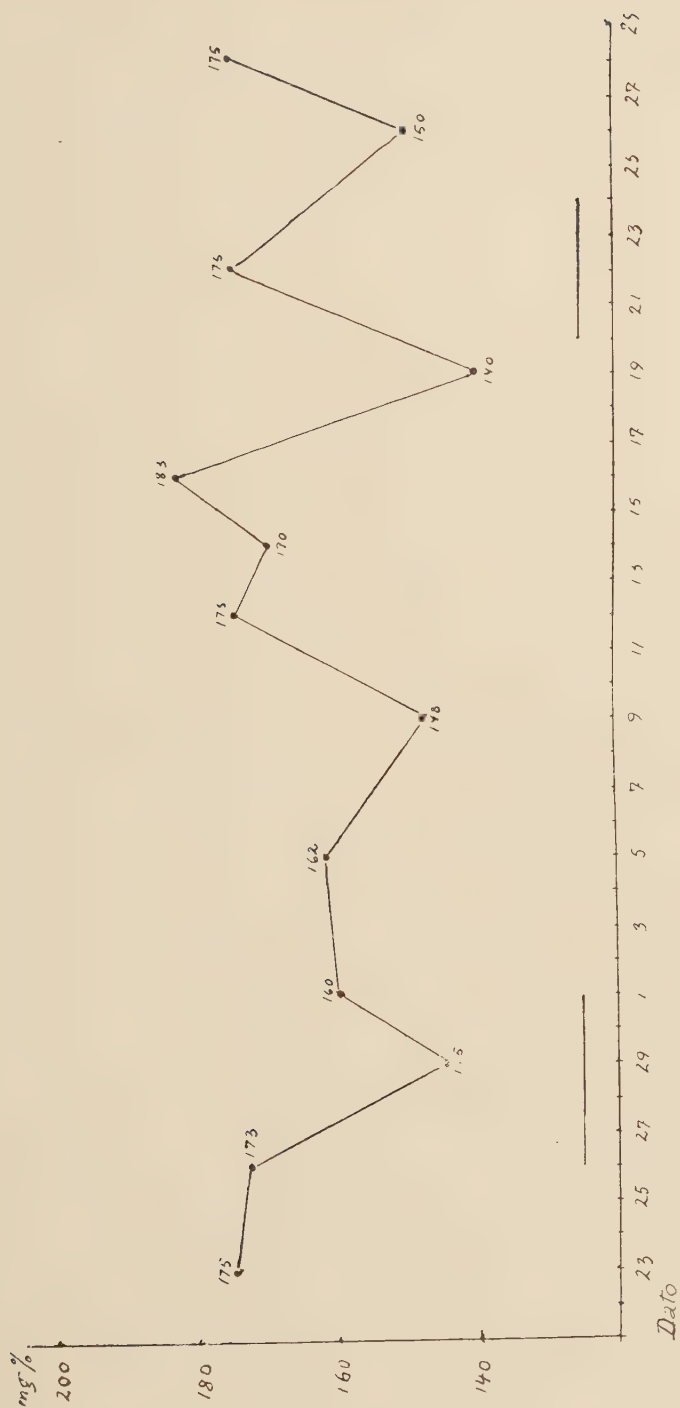


Fig. 5. Serumcholesterin under Cyclus.

Graviditetshypercholesterinæmien.

Hvad Graviditetscholesterinæmien angaar, har jeg i en Række Tilfælde foretaget Cholesterinundersøgelser paa gravide Kvinder paa forskellige Tidspunkter i Graviditeten og derved fundet en Stigning paa henved 100 mg% i de fleste Tilfælde efter c. 4. Maaned. Dette stemmer i det store og hele med Resultatet af de tidligere Undersøgelser. Større Interesse har det imidlertid at følge Blodcholesterinet hos *samme* Individ med regelmæssige Mellemrum gennem hele Graviditeten for derved at faa nærmere Klarhed over Tidspunktet for Hypercholesterinæmiens Indtræden og Stigningens Grad. Saadanne Undersøgelser er, saa vidt vides, ikke foretaget tidligere.

Fig. 6 viser en saadan Serumcholesterinkurve under en Graviditet hos en 35-aarig I-gravid. Det har i denne Forbindelse særlig Betydning, at der i de 3 første Maaneder var ret stærkt udtalt Hyperemesis, til Tider med talrige (indtil 8—10) Opkastninger daglig og udtalt Træthed. Bortset fra disse Tilfælde, der, som det nærmere skal omtales, svandt ganske pludseligt i 3.—4. Maaned, drejede det sig om en fuldstændig normal Graviditet og Partus. Cholesterinværdierne er opført i Tabel IX, hvor ogsaa Graden af de nævnte Hyperemesistilfælde er angivet.

Kurven viser følgende: Ved de 4 første Undersøgelser ligger Værdierne nogenlunde ens. Paa Tidspunktet for den 4. Undersøgelse var Emesis og Astenien tiltaget, og der var indtil 8—10 Opkastninger i Døgnet. 5. Undersøgelse viste en Stigning af Cholesterinet til 204 mg%, og der var da kun Opkastning Morgen og Aften, men stadig udtalt Træthedsforøggelse.

2 Dage senere var Opkastning, Kvalme og Træthed fuldstændig ophørt, og der var fra dette Tidspunkt fuldstændig Velbefindende. Ved den flg. Undersøgelse (Nr. 6) fandtes Serumcholesterin 251 mg%.

Under Resten af Graviditeten fandtes ingen Værdier under 234 mg%. I den sidste Maaned fandtes Tendens til yderligere Stigning (indtil 280 mg%). Efter Fødselen fandtes intet pludselig Fald, og først efter 2 Maaneders Forløb fandtes normale Værdier.

Det bemærkes særlig, at der ikke foregaar nogen gradvis Stigning gennem hele Graviditeten, men at Cholesterinet derimod ret pludseligt stiger omkring 3.—4. Maaned og derefter ligger ret konstant, indtil der sker en yderligere Stigning i de allersidste Maaneder.

Blodcholesterinets Forhold ved Hyperemesis i Almindelighed kan sammenfattes saaledes:

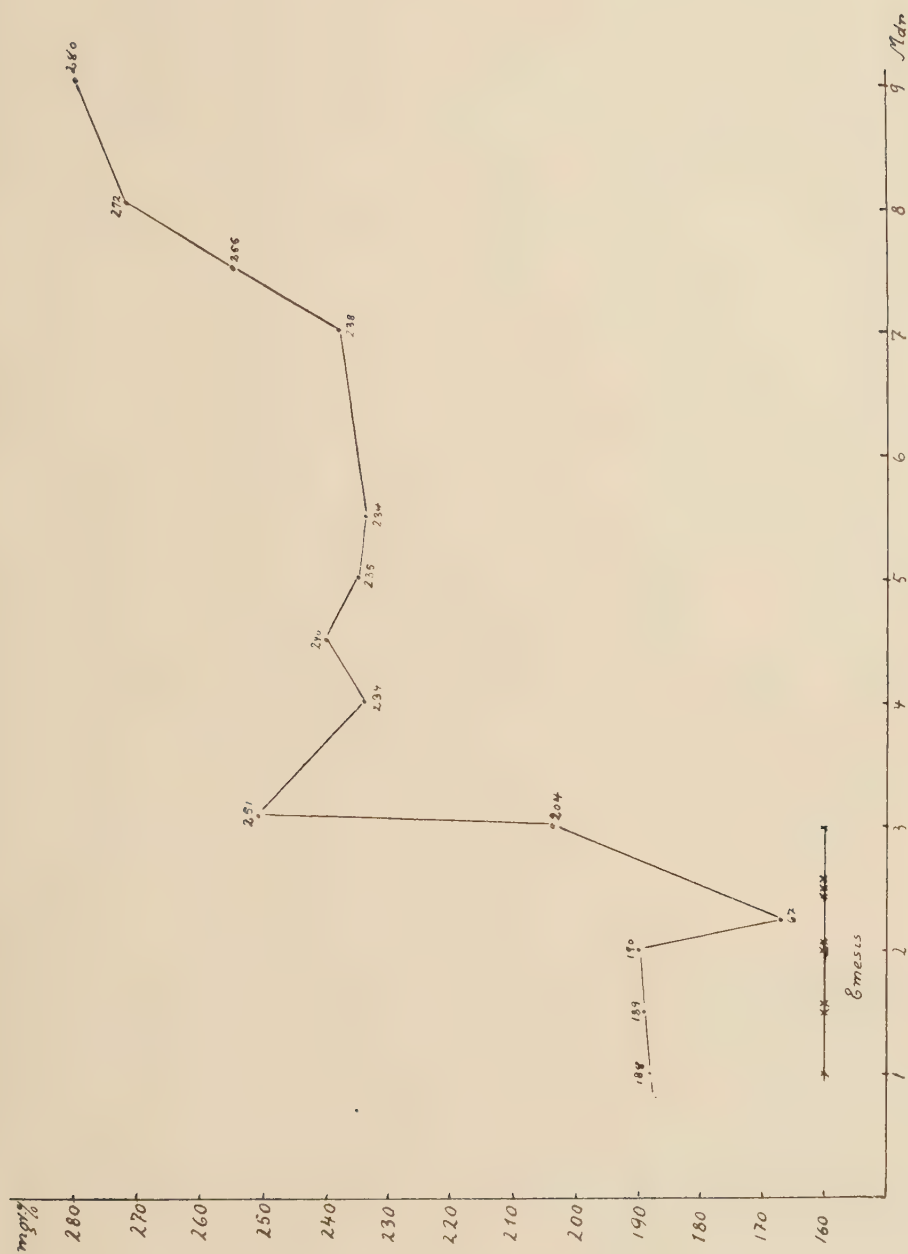


Fig. 6. Serumcholesterinet under en Graviditet med udtalt Hyperemesis.

TABEL IX

Serumcholesterin under en Graviditet med Hyperemesis.

Analyse Nr.	Sidst menstr. ultimo Nov.	Serumchole- sterin mg $\%$	Tidspunktet i Graviditeten	Emesis- sympt.
1	2/1	188	1 Mdr.	+
2	16/1	189	1 $\frac{1}{2}$ Mdr.	+ +
3	30/1	190	2 Mdr.	+ +
4	13/2	167	2 $\frac{1}{2}$ Mdr.	+ + +
5	27/2	204	3 Mdr.	+
6	4/3	251		0
7	27/3	234	4 Mdr.	0
8	17/4	240	4 $\frac{1}{2}$ Mdr.	
9	5/5	235	5 Mdr.	
10	15/5	234	5 $\frac{1}{2}$ Mdr.	
11	1/7	238	7 Mdr.	
12	16/7	255	7 $\frac{1}{2}$ Mdr.	
13	5/8	272	8 Mdr.	
14	1/9	280	9 Mdr.	
	6/9	Partus.		
15	6/9	265	6 Timer p. p.	
16	13/9	280	7 Dage	»
17	20/9	234	14 Dage	»
18	15/10	204	5 Uger	»
19	3/11	176	8 Uger	»

1. Ved Hyperemesis er aldrig paavist Hypercholesterinæmi.
2. I de lette Tilfælde er i Reglen fundet Værdier mellem 140 og 180 mg%, d.v.s. af samme Størrelse som hos ikke-gravide.
3. I de meget svære Tilfælde, hvor der maa foretages Abortus provocatus, ses hyppigt et Fald til subnormale Værdier (jvf. *Bársony* (12)).
4. I de Tilfælde, hvor Undersøgelserne er gentaget, har jeg, efter at Symptomerne er svundet, fundet en Stigning.

Som tidligere berørt, er der meget, der taler for, at Graviditets-hypercholesterinæmien er Udtryk for en forøget Aktivitet af Binyrebarken.

Da der nu ved Hyperemesis er fundet en vis Forbindelse mellem Hypercholesterinæmiens Udvikling og Symptomernes Ophør, har Spørgsmaalet om Binyrernes Betydning for Hyperemesis-Pathogenesen stor Interesse i denne Forbindelse.

Man har nemlig i de senere Aar ud fra helt andre Symptomer end Blodcholesterinets Forhold ligefrem opfattet Hyperemesis gravidarum som en *Binyrebarkinsufficiens*. Denne Hypotese er saaledes opstillet af Kemp (115), der behandlede Emesis med Binyrebarksubstans. Senere har Anselmino, Thaddea (215), Mavromati o. fl. opfattet Symptomerne ved Hyperemesis som Udtryk for en *Hypofunktion af Binyrebarken*, og sidstnævnte Forf. gør saaledes opmærksom paa de ganske lette Tilfælde, der næsten er fysiologiske i Begyndelsen af Graviditeten, og han fremhæver ved Siden af Vomitus særlig *Asthenien* som et vigtigt Symptom. Ogsaa Wolf (234) nævner en temporær Insufficiens af Binyrebarken, før en kompensatorisk Hypertrofi har fundet Sted, som Aarsag til Emesis i Graviditetens Begyndelse.

Hvis Hypercholesterinæmien under Graviditeten kan opfattes som Tegn paa forøget Binyrebarkfunktion, saa maatte man efter den anførte lagttagelse antage, at der i Begyndelsen af Graviditeten, paa det Tidspunkt Hyperemesis sædvanligvis er mest udtalt, endnu ikke er sket nogen udtalt Barkhyperplasi, men at denne sætter ind gradvis, og Symptomerne svinder, naar den har fundet Sted.

Da man som nævnt ogsaa ad anden Vej er kommet til den Opfattelse, at der ved Hyperemesis foreligger en temporær Binyrebarkinsufficiens, berettiger dette yderligere til at forklare det paaviste tidsmæssige Sammentræf mellem indtrædende Hypercholesterinæmi og Hyperemesis-symptomernes Ophør som Udtryk for Forandringer i Binyrebarken.

Den udtalte Hypocholesterinæmi, der ses ved de meget svære Tilfælde af Hyperemesis, maa derimod opfattes paa en anden Maade, idet der i saadanne Tilfælde ofte findes Tegn paa Leverparenchymbeskadigelse, der i Almindelighed vil medføre Hypocholesterinæmi.

V. Sammenfattende Bemærkninger.

Efter at have meddelt Resultaterne af mine egne Blodcholesterinundersøgelser paa Mennesker skal jeg her forsøge at trække nogle Hovedlinier op, idet jeg navnlig lægger Vægt paa at fremdrage de fælles Træk, der kan paavises ved de forskellige Tilstande med Hypercholesterinæmi, der har særlig Relation til Gonadefunktionen.

Hvad disse angaar, viste Undersøgelserne følgende:

1. Cholesterinforøgelse i Blodet maa betragtes som en typisk Forandring hos *mandlige* Kastrater og hypogonade. Hos *Kvinder*, der tidligere er behandlet med Røntgenbestraaling af Ovarierne, og som frembyder mere eller mindre udtalte klimakteriske Symptomer, findes ligeledes Hypercholesterinæmi.

Det er sandsynligt, at det her drejer sig om ganske analoge Forandringer, ogsaa genetisk set, saaledes at man kan tale om en *Kastrat-hypercholesterinæmi* for saavel Mænd som Kvinder ved ophævet eller nedsat Gonadefunktion.

2. Desuden forekommer hos Kvinden Cholesterinforøgelse i Blodet i bestemte Perioder, saaledes under *Graviditeten* og under *Menstrual-cyclus* i den præmenstruelle (prægravide) Fase.

3. Ogsaa ved *Amenorrhoe* findes meget ofte Hypercholesterinæmi. Her kan imidlertid flere Faktorer gøre sig gældende. I nogle Tilfælde drejer det sig utvivlsomt om en mere eller mindre nedsat eller fuldstændig ophævet Gonadefunktion, saa at Cholesterinforøgelsen i Blodet i Virkeligheden er Udtryk for en Kastrathypercholesterinæmi. I andre Tilfælde kan der til Grund for Amenorrhoe'en ligge primære Forstyrrelser i andre endokrine Organer (konstitutionel Fedtsyge (se nedenfor)). Endelig kan det i enkelte Tilfælde dreje sig om Hypercholesterinæmi i Forbindelse med Hypothyreoidisme.

I I. Del er udførlig omtalt Sammenspillet mellem de 3 endokrine Organer, Hypofyseforlap, Binyrebark og Gonader, som jeg særlig har tillagt Betydning for de her omhandlede Blodcholesterinforandringer; særlig er fremhævet Binyrebarkens Betydning for og Relation til Gonadefunktionen, ligesom det er antaget, at Barkhyperplasien efter Kastration er Udtryk for en Ophævelse af den normale Ligevægtstilstand mellem Binyrebarken og Gonaderne.

Undersøger man nu nærmere, hvilken Rolle Binyrebarken og Hypofyseforlappen kan antages at spille ved de her undersøgte af Hypercholesterinæmi ledsagede Tilstande, kan man herom i Korthed sige følgende:

Efter *Kastration* ses foruden Hypercholesterinæmi ogsaa Hypertrofi af Binyrebarken, hvilket navnlig er konstateret i Dyreforsøg (S. 37 og 40), men ogsaa iagttaget hos Mennesket (S. 41). Det drejer sig som under Graviditeten særlig om en stærk Udvikling af *Zona fasciculata*.

Der kan saaledes være Grund til at sætte denne Barkhypertrofi i Forbindelse med Hypercholesterinæmien, ikke alene efter den opera-

tive Kastration, men ogsaa efter Røntgenkastration (Røntgenklimakterium hos Kvinder), en Del Tilfælde af Amenorrhoe og Tilfælde af Hypogonadisme hos Mænd.

Under *Graviditeten* er foruden Hypercholesterinæmi paavist Binyreforandringer (Hypertrofi med Forøgelse af Zona fasciculata) hos saavel Dyr som Mennesker (S. 44), og betydelig Forøgelse af Binyrernes Vægt hos gravide Kvinder.

Man kan altsaa teoretisk meget vel tænke sig, at Hypercholesterinæmien ved disse Tilstande hos Mennesker er foraarsaget af en forøget Aktivitet af Binyrebarkens særlig lipoidholdige Del, Zona fasciculata. Under Graviditeten er, som tidligere nævnt, paavist negativ Cholesterinbalance, saaledes at det maa betragtes som sikkert, at Cholesterinforøgelsen er af endogen Oprindelse.

Landaus Hypotese, der gik ud paa, at Binyrebarken kun var et Depotorgan for Cholesterin, men ikke primært influerede paa Blodcholesterinet, maa derimod forkastes for de her nævnte Tilstande.

Saaledes ser man ikke sjældent Adenomer i Binyrebarken i Forbindelse med Hyperplasier, der hyppigt er ledsaget af forøget Lipoidindhold i Cortex og derfor maa betragtes som Tegn paa en Hyperfunktion af Barken. Under Graviditeten findes endvidere — ligesom ved primære Barktumores — foruden Hypercholesterinæmi — ogsaa andre Tegn paa forøget Aktivitet af Binyrebarken, f. Ex. Hypertrichose, ligesom mine egne iagttagelser ved Blodcholesterinkurven under Hyperemesis vil kunne forklare det tidsmæssige Sammentræf mellem den indtrædende Hypercholesterinæmi og Hyperemesissymptomerne. Ophør som Tegn paa, at en kompensatorisk Hypertrofi af Binyrebarken har fundet Sted.

Heller ikke efter Kastration er der noget som helst, der taler for, at Binyrebarkforøgelsen skulde være foraarsaget af en Cholesterinaflejring paa Grund af en primær Cholesterinforøgelse i Blodet. Saaledes findes i Dyreforsøg saa smaa Variationer i Blodcholesterinindhold efter Kastration, at de ikke vil kunne bevirke den regelmæssige Forøgelse af Binyrebarken, der forekommer hos Kaniner, Rotter og Marsvin og som kan sidestilles med Forandringerne i Hypofyseforlappen.

Til de specielle Former af Hypercholesterinæmi, der kun forekommer hos Kvinden, hører ogsaa Cholesterinforøgelsen i den *præmenstruelle Fase*. At der ogsaa her under Luteiniseringsprocessen og Corpus luteums Modning kræves en Medvirkning af Binyrerne, synes bl. a. at fremgaa af *Winter, Reiss, & Balint's* Forsøg paa epinefrektomerede Rotter (S. 43).

Fælles for disse særlige Tilstande hos Kvinden, ledsaget af Forøgelse af Blodcholesterinet, er i Virkeligheden en Overvægt af det saakaldte System: glandulaire B (hypofyso-lutéino-surrénal), ogsaa benævnt »Constellation hormonale maternelle«.

Vi ser altsaa, at ligesom en ophævet eller nedsat Gonadefunktion kan bevirke en Overvægt af Hypofyseforlappen (Kastrathypofyse) med forøget Udskillelse af gonadotrop Hormon i Urinen (Prolanuri), kan man antage, at den under de samme Forhold indtrædende Binyrebarkhypertrofi, der ligeledes maa opfattes som Følge af en ophævet Ligevægtstilstand, giver sig Udtryk i en Hypercholesterinæmi.

Medens man saaledes efter Kastration ser en Forstyrrelse af denne Balancetilstand ved en primær Ophævelse af Gonadefunktionen, har man i det saakaldte *Cushings Syndrom* Prototypen paa en primær Overvægt af Hypofyseforlappen (med Basophili) eller Binyrebarken (se S. 45) med sekundært indtrædende Gonadeatrofi. Som tidligere omtalt er Hypercholesterinæmi et almindeligt Symptom ved *Cushings Syndrom*, og den maa efter alt at dømme opfattes paa samme Maade som Kastrathypercholesterinæmien, d.v.s. som Tegn paa en Binyrebarkhyperplasi. Det skal endvidere her fremhæves, at *Kraus* ogsaa ved konstitutionel Fedtsyge fandt Basophilforøgelse i Hypofysen, at der ogsaa her ofte findes Binyrehyperplasi og Atrofi af Ovariet, ligesom der ofte ved Menopausen ses Syndromer, der nærmer sig til *Cushings* og som kan betragtes som Overgangsformer mellem dette og konstitutionel Fedtsyge.

At der findes en Relation mellem Binyrerne og de basophile Celler i Hypofysen fremgaar ogsaa af *Shumacker & Firor's* Experimenter paa Rotter (S. 46).

Uanset om man vil betragte Hypofyse- eller Binyreforandringerne som primære, ses altsaa i disse Tilfælde hos Mennesket en udtalt Forbindelse mellem Hypofyseforandringer (Basophili) — Binyrebarkhyperplasi — Gonadeatrofi samt Hypercholesterinæmi. Ogsaa i Tilfælde af primært Binyrebarkadenom fandt *Assmann* (8), som tidligere nævnt, udtalt Hypercholesterinæmi.

Hvis endelig *Philipp* (166) har Ret, naar han antager, at Luteiniseringshormonet hidrører fra de *basophile* Celler i Forlappen, er det nærliggende at sætte Hypercholesterinæmien under den prægravide Fase (Luteinisering) i Relation til saavel de basophile Celler i Forlappen som Binyrebarken (sml. *Winter, Reiss & Balint* (S. 43)). Det genetiske Slægtskab mellem Cholesterinforøgelsen i den prægravide Fase og de andre nævnte Tilstande bliver herigennem yderligere sandsynliggjort.

Der er endelig Grund til at nævne, at den her beskrevne Sammenhæng mellem forøget Binyrebarkfunktion og Hypercholesterinæmi ved forskellige Tilstande tilsyneladende kunde synes i Uoverensstemmelse med det velkonstaterede Forhold, at dobbeltsidig Epinefrektomi i Dyreforsøg ogsaa medfører Hypercholesterinæmi, ligesom Cortininjektioner nedsætter Blodcholesterinindholdet (S. 30). Man maa imidlertid her gøre sig klart, at de her omtalte Binyreforandringer med Hyperplasi og forøget Funktion af Zona fasciculata i første Række angaar dennes direkte Cholesterinafgift (eller -sekretion) og kun i Forbindelse med Forandringer i Gonader eller Hypofyseforlap, medens de ikke behøver at være ensbetydende med en forøget Produktion af det saakaldte Binyrebarkhormon eller en Virkning paa det *almindelige* Lipoidstofskifte. Ligeledes betyder Epinefrektomien et saa betydeligt Indgreb i hele Lipoidstofskiftet, at man ikke kan sammenligne de indtraadte Blodforandringer med de her hos Mennesket omtalte.

Der rejser sig nu det Spørgsmaal, om man experimentelt ved Tilførsel af bestemte Sexualhormoner er i Stand til at paavirke Blodets Cholesterinindhold, og i saa Fald om Cholesterinforandringerne ved nogle af de omtalte Tilstande kan sættes i Forbindelse med en saadan paaviselig Hormonvirkning.

Disse Forhold vil blive nærmere undersøgt i det følgende Kapitel.

Til sidst skal sammenfattes alle de undersøgte eller nærmere omtalte Tilstande ledsaget af Hypercholesterinæmi, der efter det foregaaende kan opfattes som genetisk beslægtet, for saa vidt som der i disse Tilfælde findes Tegn paa en mere eller mindre udtalt forøget Aktivitet af Binyrebarken samtidig med Forandringer i Gonadernes Funktion.

De nævnte Tilstande er:

Kastration, Hypogonadisme, Røntgenkastration (Røntgenklimakterium), *Tilfælde af Amenorrhoe, Graviditet, den præmenstruelle Fase, Cushings Syndrom, konstitutionel Fedtsyge* med Binyrebarkhypertrofi og Basophili (*Kraus*) og *primære Binyrebarkadenomer*.

KAPITEL III

BLODCHOLESTERINUNDERSØGELSER

PAA DYR

A. NORMALVÆRDIER.

1. Tidligere Undersøgelser.

Serums Cholesterinindhold er hos Kaninen forholdsvis lavt. Følgende Gennemsnitsværdier skal anføres:

Udvoksne Hunkaniner: 50,6 mg% (*Knell* (119) med *Mühlbock & Kaufmanns* nefelometriske Metode).

Han- og Hunkaniner henholdsvis 33 og 54 mg% (*Svend Hansen* (89) med *Grigauts* Metode).

59,8 mg% (*Starup* (207)).

Kirchgessner (116) angiver som Normalværdier ved den gravimetriske Metode:

Totalcholesterin	48 mg%
Estercholesterin	34
Frit Cholesterin	14

Blodlegemernes Cholesterinindhold er derimod relativt højt. *Swe-din* (211) anfører følgende Værdier for Kaninen:

Plasma	48 mg%
Totalblod	71,7
Blodlegemer	117 »

Hyppigst angives altsaa Middelværdier omkring 45–60 mg% Totalcholesterin i Serum, medens man ikke er i Stand til at opstille bestemte normale Grænser. Det er derfor af afgørende Betydning for Kaninens

Anvendelse til Forsøg af denne Art at undersøge Cholesterinet hos *samme* Dyr gennem længere Tid. Tidligere har bl. a. *Mori & Reiss* (152) vist, at pludselige Svingninger i Cholesterinindholdet ikke indtræder hos den enkelte Kanin. *Starup* (207) undersøgte Lipoidindholdet jævnlig gennem 4 Uger hos en enkelt Kanin og fandt, at selv om Neutralfedtmængden varierer en Del, ligger saa vel Cholesterin- som Lecithin-værdierne ret fast, til Trods for, at der ialt ca. 8 Gange udtoges ca. 4 ccm Blod.

Hos *Rotten* ligger Cholesterinværdierne noget højere end hos *Kaninen* og viser som særlig fremhævet af *Kooy & Rosenthal* (123) en ret udtalt Konstans. Paa Grund af Vanskelighederne ved at faa tilstrækkelig Mængde Serum er de fleste Undersøgelser her foretaget paa Totalblod.

Som Normalværdier angiver

Kaufmann & Erdmann (109): 83,5—95 mg%,

Middelværdi: 89,5 mg%,

hvoraf 20 mg% Ester og 69,5 mg% frit.

Kooy & Rosenthal (123): 85—99 mg%,

Middelværdi: 92 mg%.

2. Egne Undersøgelser.

Med den (S. 55—61) angivne Teknik er foretaget Totalcholesterinbestemmelse paa Serum fra en Række Kaniner, idet der dog til hver Analyse er anvendt 0,4 ccm Serum. Blodet er taget ved Punktur af Ørerand-venen, saaledes at der i Reglen er udtaget ca. $1\frac{1}{2}$ ccm Blod ad Gangen. Forsøgsdyrene har faaet almindelig Laboratoriekost, Hø, Roer, Kaalblade, uden forud indskudt Inanitionsperiode, der synes uden Betydning i denne Forbindelse. Som allerede tidligere publiceret (1935) (212) har jeg fundet ret betydelige Variationer i Totalcholesterinindholdet i Serum hos *forskellige* Kaniner, saaledes Værdier mellem 30 og 90 mg%, hvilket iøvrigt ganske svarer til de senere (1937) af *Starup* (207) angivne Maximums- og Minimumsværdier 30 og 95 mg%.

Ved Undersøgelse af Serumcholesterinet hos 37 Hankaniner og 75 Hunkaniner fandtes:

for *Hankaniner* Værdier mellem 30 og 87 mg%, Middelværdi 55,0 mg%,
for *Hunkaniner* Værdier mellem 34 og 93 mg%. Middelværdi 56,1 mg%.

Der er saaledes ikke paavist nogen Forskel paa Totalcholesterin-værdierne hos Han- og Hunkaniner.

Undersøgelserne, der er foretaget paa saa vel kønsmodne (over 1800 g) som infantile Kaniner (under 1100 g), har ikke vist nogen Relation mellem Dyrets Alder og Serumcholesterin.

Ved Undersøgelse af en Række Dyr af samme Kuld finder man ofte saa godt som ens Værdier for Størsteparten af Dyrene, medens et Par enkelte kan vise væsentlig højere eller lavere Værdier. At disse Variationer ikke er Udtryk for pludselig indtrædende Svingninger hos det enkelte Dyr, fremgaar af følgende Rækker *Serieundersøgelser* paa Dyr med forskelligt Cholesterinspejl.

TABEL X

Serumcholesterin hos Kaninen. Serieundersøgelser.

Blodprøverne er her udtaget:

1. *Med Minutters Mellemrum inden for et Par Timer:*

Kanin Nr.	Vægt	Serumcholesterin mg %						Kl.		
		10	10,05	10,10	10,25	10,35	10,45	11	11,30	12
11	2110	56	56	54	56	53	50	54	56	56
14	1890	89	92	90	92	92	91	92	90	92
17	2240	63	63	64	64	62	64	64	65	64
21	1020	51	50	50	47	50	50	48	50	50

2. *Med Timers Mellemrum:*

Kanin Nr.	Vægt	Serumcholesterin mg %					Kl.	
		9	10	11	12	13	14	15
23	2270	54	51	53	53	53	51	52
29	1970	71	70	70	73	70	71	74
30	1430	43	42	42	40	40	42	40

3. *Med Dages Mellemrum gennem flere Uger:*

Kanin Nr.	Vægt	Serumcholesterin mg %						Dato	
		5/9	6/9	7/9	9/9	11/9	15/9	19/9	6 10
42	1670	56	52	54	50	54	47	48	50
53	2235	78	76	75	79	77	76	75	73
54	2100	58	62	60	66	61	69	65	62

B. EXPERIMENTELLE UNDERSØGELSER OVER SEXUALHORMONERNES INDVIRKNING PAA BLODCHOLESTERINET.

1. Tidligere Undersøgelser.

De fleste Undersøgere (bl. a. *Mori & Reiss* (152)) finder hos Kaniner en Cholesterinstigning efter Tilførsel af *Ovariehormon*, medens *Corpus-luteum-Hormon* ikke har nogen Indflydelse paa Cholesterinet (*Knell* (119)).

Hvad Virkningen af Testishormonet angaar, finder *Didry* (63) efter Kastration og Tilførsel af Testisextrakt et ringe Cholesterinfald (5—8%), medens *Rosa* (177) hos Kaniner 4 Dage efter Tilførsel af Androfort »Richter« finder et Fald paa ca. 50 %. *Bühler & Rouenhoff* (43), der i den allersidste Tid har publiceret lignende Forsøg finder efter Kastration af Kaniner en tydelig Stigning i Total- og Estercholesterin, mest udtalt 30—45 Dage efter Operationen. De forøgede Værdier kunde atter sænkes ved Tilførsel af hanligt eller hunligt Sexualhormon.

Endelig foreligger enkelte Undersøgelser over Virkningen af Svangreurin og Prolan paa Blodcholesterinet. *Parhon & Cahane* (162) kunde fremkalde Hypercholesterinæmi hos Kaniner ved fortsatte Injektioner af Svangreurin; ialt injiceredes 50—630 ccm i Løbet af 5—120 Dage. *Masciottra & Martinez de Hoz* (146) fandt ligeledes Cholesterinstigning paa 30—50% hos Marsvin 24 Timer efter Injektion af 10 ccm Svangreurin og baserede herpaa en biokemisk Graviditetsreaktion. Senere Undersøgelser af *Lépine & Mélas-Joannidès* (134) har vist, at Prøven ikke er paalidelig, idet samme Urin kan virke meget forskelligt hos forskellige Dyr.

De eneste udførligt meddelte Undersøgelser over Virkningen af gonadotropt Hormon paa Blodcholesterinet er foretaget af *Reiss & Langendorf* (175) paa Hunkaniner og -hunde ved subcutane Injektioner af ovariehormonfrie Ekstrakter af Svangreurin. Efter daglige Injektioner i nogle Dage indtraadte en Stigning, der specielt i Kaninforsøgene ikke fandtes proportional med den tilførte Hormonmængde. Skønt Injektionerne fortsattes, indtraadte efterhaanden atter et Fald. Da *Reiss & Langendorf* ikke hos kastrerede Dyr kunde fremkalde denne Cholesterinstigning, forklarer de den som en *indirekte* Virkning paa Grund af forøget Ovariehormonproduktion, idet *Mori & Reiss* (152) tidligere ved Applikation af dette Hormon havde paavist en Cholesterinforøgelse hos Hunkaniner.

Efter den foreløbige Publikation af mine egne Undersøgelser (1936) (213) har det vist sig, at Italienerne *Cioglia & Tore* (54) og *Tramontana* (224) ligeledes har fundet en Cholesterinstigning hos Kaniner efter Prolantilførsel. Ingen af disse har dog skelnet mellem den primære og sekundære Virkning eller mellem Virkningen af Luteiniserings- og Follikelmodningshormon.

2. Egne Undersøgelser.

Formaalet med de følgende Undersøgelser har været at afgøre, hvorvidt man experimentelt ved Tilførsel af forskellige Sexualhormoner er i Stand til at fremkalde Svingninger i Serums Cholesterinindhold. Til Forsøgsdyr er her anvendt Kaninen, der tillader hyppige Blodtagninger, og som inden for kortere eller længere Tidsrum — som anført — ikke viser spontane Svingninger i Cholesterinindholdet. Desuden er Kaninen særlig egnet, da den i Modsætning til Mus og Rotte ikke ovulerer spontant, men maa antages stadig at befinde sig i en Proliferationsfase, saaledes at Ovulation med Corpus luteum-dannelse kun finder Sted efter Copulation.

Der er særlig lagt Vægt paa ved Serieundersøgelser at følge Serumcholesterinet med kortere eller længere Mellemrum hos det samme Forsøgsdyr, og iøvrigt er følgende Forhold taget i Betragtning:

1. *Dyrets Køn*, idet Forsøgene er udført paa Hundyr, Handyr og kastrerede Dyr.

2. *Dyrets Alder*. Der er her skelnet mellem infantile (< 1100 g) og kønsmodne (> 1800 g) Kaniner.

3. *Hormonpræparaternes Art* (kvalitativ Virkning), *Applikationsmaade* (subcutant, intravenøst), *kvantitative Forhold*.

4. *Tidsforholdene* ved eventuelle Forandringer i Serumcholesterinet. (Primær og evt. sekundær Virkning, Virkningens Varighed).

a. Forsøg med gonadotrope Hormoner.

Det har her haft Betydning at undersøge Virkningen af meget kraftige og rene Præparater samt af Præparater med forskellig kvalitativ (henholdsvis folliculotrop og luteotrop) Virkning.

Følgende 4 gonadotrope Præparater har været anvendt:

1. *Antex »Leo«*, Handelspræparat, mrkt. Nr. 358, der er fremstillet af gravide Hoppers Serum, og som i biologisk Henseende maa betragtes som ækvivalent med Hypofyseforlappens gonadotrope Hormon (*Hamburger* (88)), selv om Spørgsmaalet om dets Oprindelse endnu ikke er klarlagt. Hos infantile Hunrotter og -mus fremkalder det en *udbredt* Follikelstimulation. 1 M.E. Antex defineres som den Mængde, der fordobler Ovarievægten hos infantile 3—4 Uger gamle Hunmus i Løbet af 3—4 Døgn. Præparatet foreligger som Tørpulver og er i denne Form holdbart i længere Tid. Umiddelbart før Injektionen opløses Tørstoffet i fysiologisk Natriumchloridopløsning.

2. Et særligt Antexpræparat (*»Leo«*), mrkt. Nr. 357 A, fremstillet af gravide Hoppers Serum paa samme Maade som Handelspræparatet (1), men i Modsætning til dette viser det en udtalt *luteiniserende* Virkning.

3. *Physex »Leo«* i Tørstofampuller, Chorionhormon (Luteiniseringshormon) udvundet af gravide Kvinders Urin. 1 M.E. Physex er defineret som den Mængde Hormon, der fremkalder makroskopisk synlige Corpora lutea i Halvdelen af Ovarierne hos infantile 3—4 Uger gamle Hunmus i Løbet af ca. 4 Døgn.

Physex er det stærkeste Præparat af Chorionhormontypen. Ved sammenlignende Undersøgelser (*Pedersen-Bjergaard*) er det vist, at 1 M.E. Physex er betydeligt større end Luteiniseringsenheden paa Rotter for de vigtigste udenlandske Præparater og ca. 10 Gange større end Vaginalkornifikationsenheden for Rotter. 1 g Tørstof Physex indeholder ca. 1500 M.E.

4. *Mecosex* (M.C.O.), der ligeledes er fremstillet af Urin fra gravide Kvinder og altsaa er et Luteiniseringshormon af Chorionhormontypen. Præparatet, der foreligger i Opløsning, synes at være meget holdbart. Det er standardiseret paa infantile Hunmus og indeholder 50 M.E. pr. ccm.

Da Præparaterne saaledes er standardiseret paa forskellig Vis, kan en direkte Sammenligning af den kvantitative Virkning efter en bestemt Dosering ikke foretages.

Virksomheden af de 3 forskellige Typer af gonadotrop Hormon: Antex, Antex 357 A (med luteiniserende Virkning) og Chorionhormon (Physex, Mecosex) er undersøgt paa infantile, 3 Uger gamle Hunmus, efter at Hormonet i Løbet af 48 Timer er tilført i 5 subcutane Injektioner og Dyrene dræbt 100 Timer efter Injektionernes Begyndelse. (*Hamburger*). (Tabel XI).

TABEL XI

Virkning af gonadotrope Hormoner paa infantile Hunnus.

Injiceret	Hormonmængde	Ovarievægt	Uterus	Corpus luteum
2	M. E. <i>Antex</i>	12—15 mg	+ + +	
1	M. E. »	5— 8 mg	+ + +	
1/2	M. E. »	4— 7 mg	+ + +	
4	M. E. <i>Antex 357 A</i>	6,5—7,5 mg	{ tyndvægget, udspilet }	+
2	M. E. » »	6— 7 mg	+ + +	+
1	M. E. » »	5— 6 mg	+	
4	M. E. <i>Mecosex</i>	6— 6 mg	+	+
2	M. E. »	6— 7 mg	+	+
1	M. E. »	5— 5 mg	+	

Den kvalitative Forskel i Virkningen af de anvendte Hormoner fremgaar af Mikrofotografierne af Museovarierne. Det almindelige Antexpræparat (Fig. 7) fremkalder saaledes ingen eller kun meget ringe Luteinisering, men en kraftig Follikelstimulation med Omdannelse af praktisk talt alle Follikler til modne Graafske Follikler. Ovariet er stærkt hypertrofisk.

Efter Tilførsel af det luteiniserende Antexpræparat (357 A) (Fig. 8) og Chorionhormon (*Mecosex*) (Fig. 9) ses ved Serieundersøgelser af Ovariet enkelte store Follikler med Cumulus oophorus, udbredt Thecaluteinisering og delvis Luteinisering af Granulosacellerne.

Da det ved en Række orienterende Forsøg viste sig, at gentagne subcutane Injektioner af Chorionhormon (*Mecosex*, *Physex*) i langt de fleste Tilfælde bevirkede en tydelig Forøgelse af Serumcholesterinet, medens der aldrig fandtes et Fald, gik jeg over til at undersøge Virkningen af en enkelt Injektion af en større Mængde Hormon (150—500 M.E.).

Det viste sig, at man ved at følge Serumcholesterinindholdet i de første Par Timer herefter fandt forøgede Værdier, og at Stigningen var afhængig af Administrationsmaaden, idet en enkelt *subcutan* Injektion bevirkede en mindre og senere indtrædende Forøgelse, medens denne efter den intravenøse Injektion var mere konstant og større (25—40 %) og oftest momentant indtrædende.

Den Dosis, der ved den intravenøse Injektion paa Hunkaniner var nødvendig for at fremkalde en tydelig Stigning (ca. 20 %), laa for *Mecosex* Vedkommende omkring 150 M.E. Forøgedes Dosis yder-

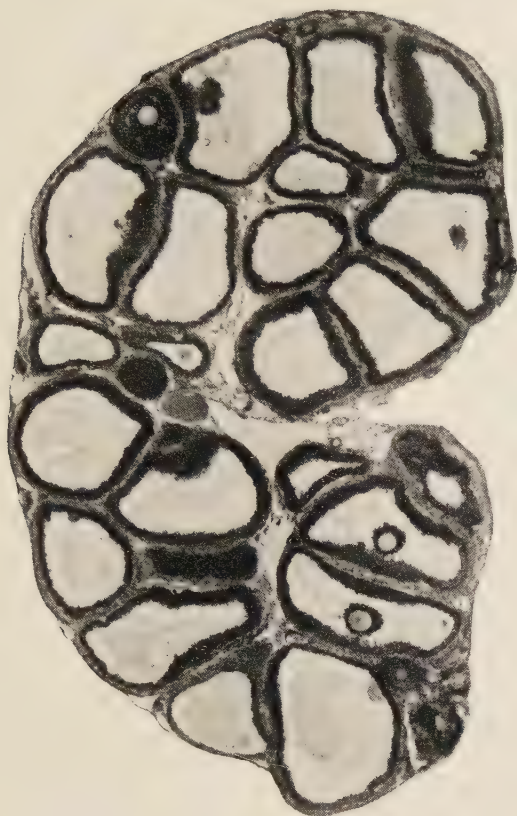


Fig. 7. Museovarium efter Tilførsel af *Antex* (Follikelmodningshormon), fremstillet af gravide Hoppers Serum. (x 15).

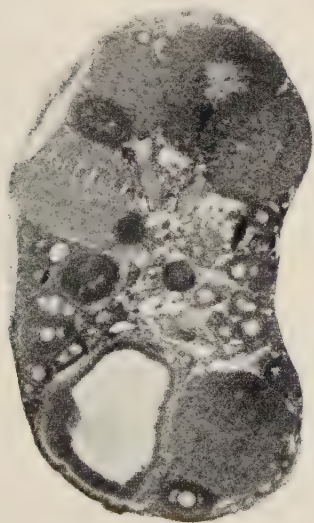


Fig. 8. Museovarium efter Tilførsel af *Antex* 357 A (Luteiniseringshormon), fremstillet paa samme Maade som det almindelige Antexpræparat. (x 15).

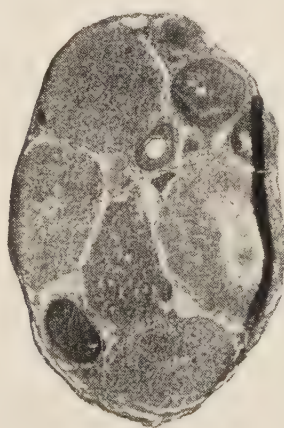


Fig. 9. Museovarium efter Tilførsel af *Mecosea* (Chorionhormon), fremstillet af gravide Kvinders Urin. (x 15).

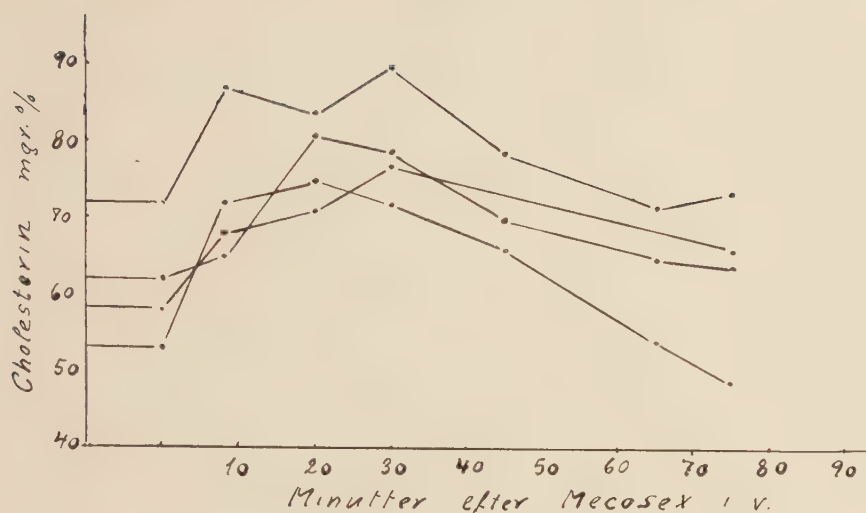


Fig. 10. Smlgn. Tabel XII.

ligere, fandtes i Reglen en endnu større Stigning, uden at der iøvrigt kunde paavises nogen sikker Proportionalitet mellem den tilførte Hormonmængde og Cholesterinforøgelsen. Denne fandtes ikke alene hos kønsmodne Kaniner, men ogsaa hos infantile og juvenile Dyr, og den kunde ligeledes fremkaldes hos ovariectomerede Dyr og hos Hunkaniner.

Kurverne (Fig. 10) viser Serumcholesterinet hos 4 Hunkaniner de første 75 Minutter efter en enkelt *intravenøs* Injektion af henholdsvis 150, 300, 500 og 500 M.E. *Mecosex*.

Værdierne er opført i Tabel XII.

TABEL XII

Serumcholesterin hos 4 Hunkaniner efter Chorionhormon i. v.

Kanin	Vægt	Mecosex i. v.	Cholesterin mg %							Maximal Stigning	
			før	Min. efter Injektionen							
				8	20	30	45	65	75	mg %	%
I	2100	150 M. E.	72	87	84	90	79	72	74	18	25
II	2000	300 M. E.	62	65	81	79	70	65	64	19	31
III	2320	500 M. E.	58	68	71	77	—	—	66	19	33
IV	2250	500 M. E.	53	72	75	72	66	54	49	22	42

Stigningen indtræder altsaa faa Minutter efter den *intravenøse* Injektion, og Maximum fandtes i Reglen efter 20—30 Minutters Forløb.

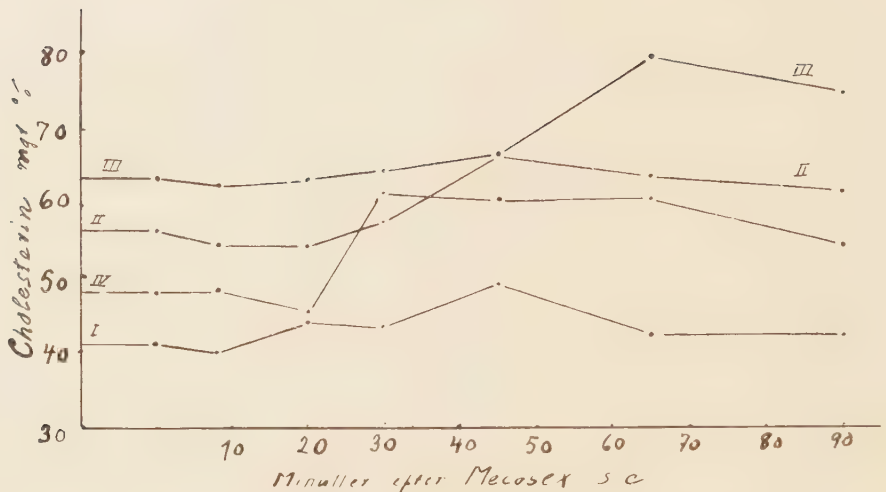


Fig. 11. Smlgn. Tabel XIII.

Virkingen af en enkelt *subcutan* Injektion af henholdsvis 200, 300, 500 og 500 M.E. Mecosex paa 4 Hunkaniner fremgaar af Kurven Fig. 11 og Tabel XIII.

TABEL XIII

Serumcholesterin hos 4 Hunkaniner efter Chorionhormon s. c.

Kanin	Vægt	Mecosex s. c.	Cholesterin mg %								Maximal Stigning	
			for	Min. efter Injektionen								
				8	20	30	45	65	90	120	mg %	%
I	1780	200 M. E.	41	40	44	43	49	42	42	42	8	20
II	2050	300 M. E.	56	54	54	57	66	63	61	58	10	18
III	1930	500 M. E.	63	62	63	64	66	79	74	65	16	25
IV	2400	500 M. E.	48	48	45	61	60	60	54	52	13	27

Stigningen var her mindre udtalt, og Kurvens Maximum fandtes i Reglen først omkring 45—65 Minutter efter Injektionen. Ogsaa Hunkaniner og infantile Kaniner viste en Stigning efter intravenøs Injektion af Chorionhormon (Tabel XIV).

Ved saadanne Undersøgelser efter intravenøs Injektion af Chorionhormon paa ialt 23 Hunkaniner og 14 Hunkaniner udeblev en tydelig Stigning i 6 Tilfælde, men kunde i 3 af disse senere fremkaldes ved Injektion af en større Dosis af Præparatet. I intet Tilfælde indtraadte noget Fald efter Injektionen.

TABEL XIV

Serumcholesterin hos 4 Hankaniner og 2 infantile (V og VI) efter Chorionhormon i. v.

Kanin	Vægt	Mecosex i.v.	Cholesterin mg 0/0							Maximal Stigning	
			før	Min. efter Injektionen							
				8	20	30	45	65	75	mg 0/0	0/0
I	1850	300 M. E.	47	53	56	58	52	45	11	23	
II	2170	400 M. E.	58	61	72	70	68	63	14	24	
III	2300	200 M. E.	56	60	63	61	59	52	7	13	
IV	2240	400 M. E.	38	50	51	50	47	34	13	34	
V	800	200 M. E.	48	57	64	61	54	50	52	16	33
VI	1030	300 M. E.	57	69	78	76	80	63	55	23	40

I Kontrollforsøg med Injektion af tilsvarende Opløsninger efter Destruktion af Hormonet fandtes ingen Cholesterinforøgelse i de første Timer efter Injektionen. Det maatte derfor anses for sandsynligt, at det drejede sig om en specifik Virkning af det gonadotrope Hormon.

Tilsvarende Injektionsforsøg med Leo-Præparatet *Antex* viste imidlertid, at man aldrig med dette, der havde en kraftig follikelstimulerende, men saa godt som ingen luteiniserende Virkning, var i Stand til at fremkalde nogen Cholesterinstigning i Løbet af de første Timer efter den intravenøse eller subcutane Injektion. Snarere viste Kurven en Tendens til et jævnt Fald.

TABEL XV

Serumcholesterin hos 4 Hunkaniner efter follikulotropt Hormon i. v.

Kanin	Vægt	Antex i. v. (Prolan A)	Cholesterin mg ‰							
			før	Min. efter Injektionen						
				8	20	30	45	65	90	120
I	2040	150 M. E.	54	50	50	46	44	48	50	47
II	2450	200	67	60	64	65	65	62	60	60
III	2300	500	47	50	54	48	46	45	46	46
IV	1880	500	60	63	60	60	56	56	54	56

Der forelaa da den Mulighed, at de to Hormontyper, Follikelmodningshormonet og Luteiniseringshormonet, havde en forskellig biologisk Virkning paa Serumcholesterinet, men da Præparaterne ikke alene

i biologisk kvalitativ Henseende, men ogsaa hvad angaar Styrke og Fremstillingsmaade var forskellige, havde det i denne Forbindelse særlig Betydning at undersøge Virkningen af det tidligere omtalte Antexpræparat mrkt. 357 A, der midlertidig fremstilledes paa Løvens kemiske Fabrik, og som afveg fra det almindelige Handelspræparat (Antex) ved at besidde en udpræget luteiniserende Virkning, medens det ligesom dette og paa samme Maade var fremstillet af Serum fra gravide Hopper. (Se Fig. 7 og 8).

Som det fremgaar af Tabel XVI og Kurven Fig. 12, viste dette luteiniserende Antexpræparat efter intravenøs Injektion en kolesterolforøgende Virkning, der var endnu stærkere end Virkningen af de undersøgte Præparater af Chorionhormontypen.

TABEL XVI

Serumcholesterin hos 4 Hunkaniner (I—IV), en Han og en Kastrat efter luteotropt Hormon i. v.

Kanin	Vægt	Antex 357 A. i. v.	Cholesterin mg %								Stigning	
			for	Min. efter Injektionen								
				8	20	30	45	65	90	120	mg %	%
Hun I	1100	150 M. E.	62	69	87	84	72	70	60	56	25	40
» II	2450	150	57	77	86	88	73	66	65	52	31	54
» III	2270	500	44	76	82	75	78	60	63	48	38	86
» IV	2430	500	50	83	84	81	83	76	65	47	34	68
Han	1980	150 M. E.	71	88	87	93	94	90	79	74	23	32
Kastrat	2100	150	78	109	105	111	96	91	84	84	33	42

Efter en enkelt subcutan Injektion indtraadte ligesom efter Chorionhormon en mindre udtalt Stigning.

Medens det almindelige Antexpræparat saaledes ikke var i Stand til at fremkalde en Stigning i Serumcholesterinet umiddelbart efter Injektionen, fandtes en saadan efter Tilførsel af det stærkt luteiniserende Præparat; og det maa anses for sandsynligt, at det kvalitativt drejer sig om den samme Virkning, der paavistes for Chorionhormonet.

Foruden paa Hunkaniner kunde denne Virkning ogsaa paavises (i 3 Tilfælde) paa ovariectomerede Dyr.

Løvrigt viste det sig, at Virkningen, efter at et Fald var indtraadt, kunde fremkaldes igen kort efter en ny intravenøs Injektion, saaledes fandtes i Tilfælde I (Tabel XVI) en ny Stigning (indtil 89 mg %), efter at Injektionen gentoges.

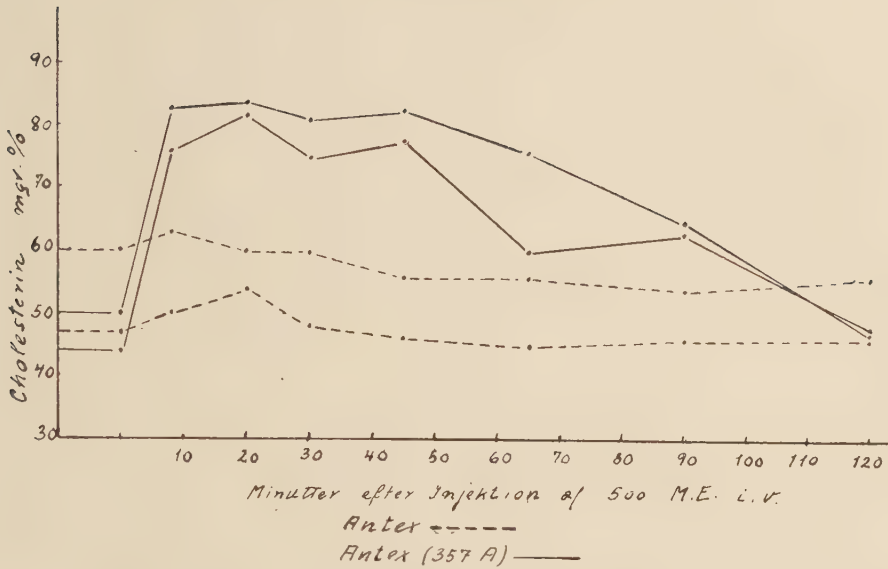


Fig. 12. Smlgn. Tabel XV Nr. III og IV og Tabel XVI Nr. III og IV.

I en tidligere Publikation (1936) (213) har jeg kort beskrevet denne momentant indtrædende Cholesterinforøgelse, idet man ikke tidligere har undersøgt den Virkning, der indtræder lige efter Injektionen eller skelnet mellem Virkningen af Prolan A og Prolan B.

Medens Begyndelsesværdierne saaledes atter var naaet senest efter et Par Timers Forløb og holdt sig konstante i de følgende Timer, kunde der for Hunkaninernes Vedkommende i en Del Tilfælde paavises en mere vedvarende Stigning nogle Dage efter Injektionen. Det drejede sig her om en sekundær Virkning, som efter alt at dømme var identisk med den af *Reiss & Langendorf* (175) beskrevne.

Denne Virkning efter fortsat subcutan Tilførsel af gonadotropt Hormon undersøgtes nærmere. I Forsøgene Tabel XVII fik 3 Hunkaniner daglig 100 M.E., henholdsvis Antex, Physex og Mecosex subcutant.

TABEL XVII

Serumcholesterin hos 3 Hunkaniner efter daglig Injektion af gonadotropt Hormon s. c.

Kanin	Vægt	100 M. E.	Cholesterin mg %								Dato	
			5	7	11	13	15	17	19	21	25	27
I	2450	Antex	51	50	47	52	69	78	76	64	63	51
II	1880	Physex	85	87	83	99	115	110	118	96	80	84
III	2570	Mecosex	81	78	76	85	103	109	86	94	78	73

Der indtraadte i disse Tilfælde nogle Døgn efter Injektionernes Begyndelse (se Kurven Fig. 13) en tydelig Stigning, der i Reglen fortsattes, indtil Maximum blev naaet efter ca. 5—8 Dages Forløb. Stigningen var ret betydelig (i Reglen 30—35 mg %). Efter at Højdepunktet var naaet, begyndte Kurven efter nogle Dages Forløb atter at falde. Ogsaa denne Virkning var inden for visse Grænser uafhængig af den tilførte Mængde Hormon. At Muse-Enhederne for de anvendte Præparater er af vidt forskellig Art, er iøvrigt tidligere omtalt.

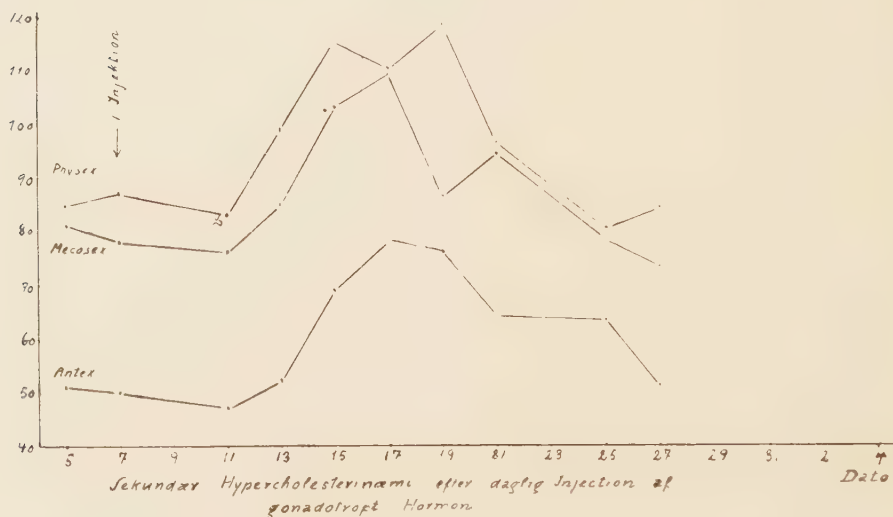


Fig. 13. Smlgn. Tabel XVII, S. 113.

I Overensstemmelse med *Reiss & Langendorf's* Fund viste det sig, at denne Virkning ikke kunde fremkaldes paa ovariektomererede Dyr; heller ikke paa Hankaniner kunde fremkaldes en saadan Stigning efter fortsat Hormontilførsel.

Cholesterinforøgelsen syntes altsaa her afhængig af Ovariet, og *Reiss & Langendorf* sætter den i Forbindelse med den fremkaldte Follikelmodning og derpaa forøgede Produktion af Ovariehormon.

Resultaterne af mine Forsøg over Virkningen af de gonadotrope Hormoner paa Serumcholesterinet kan sammenfattes saaledes:

Der maa skelnes imellem en *primær* Virkning, der indtræder faa Minutter efter Injektionen og en *sekundær* Virkning, der ved fortsat Hormontilførsel naar sit Maximum efter 5—8 Dages Forløb.

For den *primære* Stigning gælder det endvidere, at den kun kan fremkaldes af Hormoner med luteiniserende Virkning, medens Præpa-

rater med ren eller overvejende follikelmodnende Virkning (Prolan A) ikke bevirker nogen Stigning umiddelbart efter Injektionen, men snarere et ringe Fald.

Denne Forskel fremgaar særlig af Forsøgene med de 2 Præparater *Antex* og *Antex 357 A*, der begge er fremstillede af Serum fra gravide Hopper.

Medens den primære Stigning kan findes hos baade Han- og Hunkaniner og kastrerede Kaniner, særlig efter intravenøs Injektion, synes den sekundære Virkning betinget af Ovariet.

Den paaviste primære Hypercholesterinæmi efter Tilførsel af Luteiniseringshormon (Prolan B) er, saa vidt det kan ses, ikke tidligere iagttaget ved experimentelle Forsøg paa Dyr. Naar *B. Zondek* (Kl. Woch. S. 157, 1929) kort anfører, at hans daværende Medarbejdere (*Mühlbock & Kaufmann*) har iagttaget en Cholesterinstigning paa indtil 50% hos Kvinder 1 Time efter Injektion af 3 ccm (90 R.E.) *Prolan*, er det sandsynligt, at det drejer sig om den samme Virkning.

b. Ovarie- og Corpus luteum-Hormon.

Ved Undersøgelserne over Ovariehormonets Indflydelse paa Serumcholesterinet fandtes noget varierende Resultater. Efter fortsat subcutan Injektion af de almindelige Præparater i Olieopløsning kunde paavises en tydelig Cholesterinstigning svarende til *Mori & Reiss' Fund* (152). Flere Forhold tyder dog paa, at det her ikke drejer sig om en primær Virkning af selve Ovariehormonet, ligesom det heller ikke kan udelukkes, at Tilførsel af de smaa Mængder Olie kan foraarsage en mindre Cholesterinforøgelse efter gentagne Injektioner.

Det viste sig, at man dels ved at undersøge Virkningen efter en enkelt subcutan Injektion af en saadan Opløsning og dels ved Undersøgelser kort efter en større intravenøs Injektion af Ovariehormonet (*Ovoculin*) aldrig fandt en Cholesterinstigning, men hyppigst et mindre Fald. (Tabel XIX). Ligeledes kunde man ved smaa Doser Ovariehormon, der ikke havde nogen paaviselig Virkning paa normale Kaniner, sænke det forøgede Cholesterinspejl hos kastrerede Hunkaniner.

Disse sidste Forhold kunde tale for, at Ovariehormonets primære Virkning snarest er cholesterinindsættende.

I Tabel XVIII er opført de fundne Værdier efter daglig subcutan Tilførsel af 100 M.E. Follikelhormon (*Ovex*). Dagen efter den 1. Injektion fandtes i de fleste Tilfælde et mindre Fald, der senere efterfulgtes af den mere protraherede Stigning.

TABEL XVIII

Serumcholesterin (Hunkaniner) efter dgl. Injektion af Ovariehormon (Ovex) s. c.

Kanin	Vægt	16/4	Cholesterin		mg 0/0		100	M. E.	Ovex	dgl. fra	24/4	
			21/4	23/4	24/4	25/4	26/4	28/4	1/5	4/5	7/5	11/5
I	2600	63	65	60	62	52	60	68	80	88	72	74
II	1820	50	48	50	49	41	44	54	63	69	82	77
III	2440		57	54	56	58	62	73	77	87	92	86
IV	2190		43	41	40	32	46	43	61	64	63	54

TABEL XIX

Serumcholesterin (Hunkaniner) efter en enkelt i. v. Injektion af Ovariehormon (Ovoculin).

Kanin	Vægt	Cholesterin mg 0/0		100	M. E.	Ovoculin i. v.
		før	efter 30 Min.	70 Min.		120 Min.
I	1780	50	40	48		47
II	2120	88	67	61		85
III	2300	59	45	40		54
IV	1960	68	54	55		70

Hos 2 Hankaniner og 1 Hunkanin fandtes ingen tydelig Forandring i Løbet af de første 2 Timer efter den intravenøse Injektion.

Hvad den sekundære Stigning angaar, kunde denne ogsaa fremkaldes med det kraftige Præparat Dihydroostrinbenzoat, men var selv efter meget store Doser (10 000 internationale Benzoat-Enheder) ikke væsentlig større end i de anførte Forsøg. Trods fortsat Hormontilførsel begynder Værdierne atter at falde efter 1—2 Ugers Forløb. Ved Forsøg med 2 Hankaniner kunde en tilsvarende Stigning ikke paavises.

Da man tidligere bl. a. har tillagt Corpus luteum Betydning i det endogene Cholesterinstofskifte, forelaa specielt den Mulighed, at Corpus luteum-Hormonet influerede paa Blodcholesterinindholdet.

Ved daglig Injektion af 1 Kanin-Enhed Lutex i 6 Dage paa 4 Hunkaniner fandtes ingen Virkning paa Serumcholesterinet.

c. Testishormon.

Heller ikke efter Injektion af forskellige Testishormonpræparater (Androsteron, Androstandiol og Testosteron) paa Hankaniner kunde fremkaldes større Forandringer i Serumcholesterinet. I en Del Tilfælde fandtes et Fald paa 8—10 mg %, men lige saa ofte fandtes overhovedet ingen Forandring. Efter daglige Injektioner af disse Præparater fandtes ingen Forøgelse svarende til den sekundære Stigning efter Ovariehormon.

Medens altsaa Corpus luteum-Hormonet synes uden paaviselig Virkning paa Serumcholesterinet, synes det, som om saa vel Ovarie- som Testishormonet i visse Tilfælde virker *sænkende* paa Cholesterinindholdet, selv om det paa normale, ikke kastrerede Dyr drejer sig om smaa og ikke konstante Udsving. Den mere udtalte, sekundære Stigning efter protraheret Tilførsel af Ovariehormon maa foreløbig anses for en indirekte Virkning, muligvis hypofysært betinget.

C. KASTRATION OG GRAVIDITET.

1. Tidligere Undersøgelser.

Forskellige Undersøgelser over Blodcholesterinets Forhold hos Dyr *efter Kastration* har ikke givet overensstemmende Resultater. Saaledes finder *Randles & Knudson* ingen Forandringer hos kastrerede Han- og Hunrotter. Hos kastrerede Hankaniner fandt *Ito* (102) derimod en Forøgelse, medens der efter Vasoligatur indtraadte et Fald gradvis efter 14 Dages Forløb med Minimumsværdier efter 40—50 Dage, efterfulgt af en Stigning, indtil Værdierne efter 3 Maaneders Forløb atter var normale. Flere Undersøgere finder en tydelig Stigning efter Kastration hos Kaniner, efter *Bühler & Rouenhoff* (43) mest udtalt 30—45 Dage efter Indgrebet. *Didry* (63) finder hos Hunde kun smaa Udsving (5—8 %), medens *Blinoff* (24) ikke fandt tydelige Forandringer.

Medens der hos Mennesket i Reglen findes en udtalt Forøgelse af Blodets Cholesterinindhold *under Graviditeten*, har man i Dyreforsøg ikke fundet ensartede Forandringer, og Tydningen af de Resultater, man har naaet ved Undersøgelse af forskellige Dyrearter, har været vanskelig.

Under Graviditeten er saaledes paavist nedsat Lipoidindhold hos Koen (*Shope & Gowen* (201)) og Kaninen (*Baumann & Holly* (16)).

Hos *Hopper* findes forøget Lipoidindhold, mest udtalt i Slutningen af Graviditeten (*Brocq-Rousseau & Medarb.* (36)). *O. Mühlbock* (153) finder ligeledes (ved den nefelometriske Metode) forøgede Serumcholesterinværdier hos gravide *Hopper* i 6.—9. Maaned (gennemsnitlig 96 mg% Totalcholesterin hos gravide og 77 mg% hos ikke-gravide). Der fandtes ingen Forandring i Forholdet mellem frit Cholesterin og Estercholesterin.

Hos Hunde (*Baumann & Holly* (16)) og Rotter (*Kaufmann & Erdmann* (109)) er derimod ikke paavist nogen Ændring i Blodcholesterinindholdet under Graviditeten.

Hos Kaninen undersøgte *Boyd* (33) med *Bloors* Mikrometode Lipoidindholdet i Serum, Totalblod og Blodlegemer hos 11 gravide Kaniner, 10 pseudogravide og 10 normale Hunkaniner. Under Pseudograviditet fandtes en Formindskelse af alle Lipoider i Serum; i første Halvdel af Graviditeten fandtes Cholesterinester forøget, medens Mængden af frit Cholesterin og Fosfolipoid var formindsket i ringe Grad. Under Graviditetens sidste Halvdel fandtes derimod nedsat Mængde af alle Serumlipoiderne. Hverken under Graviditet eller Pseudograviditet fandtes paaviselige Forandringer af Erythrocyternes Lipoidindhold.

2. Egne Undersøgelser.

Der foretoges en Række Undersøgelser paa Hanrotter, kastrerede gennem Bugsnit i Æthernarkose, 23 Uger gamle (Vægt 200—230 g).

Efter forskellig Tids Forløb dræbtes med Gas samme Antal Forsøgs- og Kontrol dyr af samme Kuld, idet der ved Overklipping af Halskarrene udtoges Blod til Serumscholesterinbestemmelse, ligesom Binyrer og Hypofyse blev udtaget og vejlet paa Torsionsvægt.

Resultaterne er opført i Tabel XX. Forsøgsdyr og tilsvarende Kontrol dyr er betegnet med samme Nr. Desuden er angivet Dyrenes Vægt før Blodtagningen.

Der fandtes en Vægtforøgelse af Binyrer og Hypofyse (i Overensstemmelse med *Korenchevsky & Dennison's Fund* (124)).

Hvad Serumcholesterinet angaar, kunde ikke paavises regelmæssige Forandringer, og i hvert Fald kan det kun dreje sig om ganske smaa Udsving.

Der er altsaa ikke ved disse Forsøg paavist nogen sikkert Cholesterinforøgelse i Serum hos kastrerede Hanrotter.

Ved Undersøgelse af Serumcholesterin hos 2 Hunkaniner før og efter Kastrationen fandtes i det ene en betydelig Stigning 5—6 Uger efter Operationen og i det andet en mindre Stigning.

TABEL XX

Undersøgelser paa kastrerede Hanrotter.

Kastrerede Hanrotter						Kontroll dyr				
Nr.	Dage efter Kastrationen	Vægt	Samlet Binyrevægt mg	Hypofyse- vægt mg	Serum- cholesterin	Nr.	Vægt	Samlet Binyrevægt	Hypofyse- vægt	Serum- cholesterin
1	68	245	34	10	64	1	220	42	9	69
2	68	230	38	9	56	2	235	39	10	48
3	68	230	37	10	68	3	230	38	9	67
4	85	275	42	12	70	4	280	37	9	65
5	85	270	43	11	80	5	275	31	9	58
6	85	250	40	10	69	6	320	35	9	57
7	85	280	41	11	63	7	280	38	10	63
8	109	260	42	12	83	8	310	35	9	63
9	109	300	40	12	88	9	275	32	9	65
10	109	280	40	11	84	10	285	34	10	69
11	119	315	45	13	69	11	350	39	11	64
12	119	315	47	12	79	12	300	38	10	67
13	119	320	49	11	83	13	330	35	11	65
14	119	300	43	13	82	14	300	41	10	67
15	119	285	41	12	67	15	290	43	11	71

Ved Tilførsel af Follikelhormon (Ovex, Leo) 40 M.E. s. c. hver 2. Dag i 10 Dage kunde de forøgede Værdier atter sænkes. 2 Uger efter Injektionernes Ophør kunde i det første Tilfælde atter paavises en tydelig Stigning, medens det i det andet Tilfælde kun drejer sig om smaa Udsving, der ikke tillader sikre Slutninger.

TABEL XXI

Serumcholesterin hos kastrerede Hunkaniner efter Tilførsel af Ovariehormon s. c.

		Cholesterin mg %	
		Kanin I (2450 gr)	Kanin II (2280 gr)
Ovariectomi	28.IX.	56	47
	2.X.	59	52
	14.	52	54
	21.	65	59
	30.	68	65
	3.XI.	64	61
	9.	72	67
	16.	89	59
	23.	82	64
	25.	86	63
Ovex 40 M. E. hver 2. Dag	27.	79	54
	30.	62	46
	5.XII.	53	55
Inj. ophørt.....	12.	61	68
	18.	72	65

Det synes altsaa, som om man hos Kaniner i nogle Tilfælde kan spore en tydelig Cholesterinforøgelse, som atter kan sænkes ved Tilførsel af Ovariehormon, men Udsvingenes Størrelse kan variere en Del.

Ved de enkelte foretagne Undersøgelser (4 Tilfælde) over Serumcholesterinet hos Kaninen under Graviditeten er fundet normale eller subnormale Værdier, sammenlignet med Værdierne før og efter Graviditeten.

D. DE GONADOTROPE HORMONERS VIRKNING PAA BLOD- CHOLESTERIN OG GENITALSYSTEM HOS INFANTILE HANROTTER.

Da Undersøgelserne over de gonadotrope Hormoners Virkning paa Cholesterinspejlet hos Kaninen tydede paa en vis Relation mellem Cholesterinforøgelsen i Blodet og Luteiniseringsprocessen, var der Mulighed for, at lignende Cholesterinforandringer kunde paavises hos Handyr under hormonal Paavirkning af Testis' interstitielle Væv, der som tidligere omtalt i flere Henseender, ogsaa med Hensyn til Lipoidindhold, kan sidestilles med Luteinvævet i Ovariet. Medens Kaniner ikke viste sig egnet til disse Forsøg, kunde man — som vist af *Kuschinsky & Tang-su* (128) — hos Rotteunger ved Tilførsel af Prolan fremkalde en Virkning, udelukkende lokaliseret til det interstitielle Væv.

Undersøgelser over de gonadotrope Hormoners Virkning paa Testis har iøvrigt givet meget forskellige Resultater (se *Hamburger* (88)). Forsøg paa hypofysektomerede Rotter har saaledes vist, at Føllikelmodningshormonet virkede elektivt paa Tubuli, medens Chorionhormon og gonadotrop Hormon fra Hoppeserum kunde fremkalde Vækst af saa vel Tubuli som det interstitielle Væv. Ved Forsøg paa 4 Uger gamle Hanrotter fandt *Hamburger* Vækst af saa vel Kimvævet som Mellemvævet, uden at der kunde paavises nogen tydelig Forskel mellem Virkningen af Chorionhormon og «Antex» (fra gravide Hoppers Serum).

Fels (71) paaviste tidligere ved Parabiose af Hanrotter og Kastratrotter en Hypertrofi af de hanlige Genitalorganer, foraarsaget af den forøgede Mængde Forlaphormon i den kastrerede Organisme.

Steinach & Kuhn (208) fremkaldte hos 33—39 Dage gl. Hanrotter betydelig Forøgelse af Testes og de accessoriske Organer ved 9—18 Dages Injektion af Forlapextrakter. De Leydigske Celler var stærkt forøgede. *Boeters* (28), der i et større Arbejde har beskæftiget sig med Spørgsmaalet, fandt hos Hanrotter foruden en Virkning paa det interstitielle Væv mere eller mindre udtalte Forandringer af Epitelet i Tubuli, alt efter Dyrenes Alder og Mængden af det tilførte Hormon. Nogen Spermiogenese kunde ikke fremkaldes hos infantile Dyr.

Heller ikke har man hos kønsmodne Rotter selv efter Tilførsel af store Prolandoser kunnet fremkalde nogen morfologisk Forandring af Kim- eller Mellemvæv. *Zondek* (237, S. 283), der ikke kunde paavise nogen Forøgelse af det interstitielle Væv efter Tilførsel af 2000 R.E. af et Prolan A-Præparat, antager, at dette udelukkende virker paa tubuli.

Egne Undersøgelser.

I de følgende Forsøg undersøgtes paa infantile Hanrotter Virkningen af daglige subcutane Injektioner af forskellige Præparationer af gonadotropt Hormon i forskellig Dosering. Forsøgsdyr og Kontrol-
dyr er dræbt ved Gas, i 1. og 2. Forsøgsrække 23, i 3. 33 Dage gl., hvorefter Genitalorganerne er undersøgt, ligesom der opsamledes Blod til Serumcholesterinbestemmelse.

Forsøgsresultaterne er opført i Tabel XXII.

Allerede nogle Dage efter Injektionernes Begyndelse kunde man se en tydelig Virkning paa Forsøgsdyrene, idet der begyndte at komme Ødem af Scrotalregionen, der ligesom Væksten af Testes og Penis efterhaanden tiltog betydeligt. Efter ca. 10 Dages Forløb viste saaledes alle Forsøgsdyrene i Modsætning til Kontrolldyrene en stærkt forøget Udvikling og Vækst af Genitalia (Pubertas præcox) (se Fig 14).

Efter Aabning af Peritonæum fandtes hos Forsøgsdyrene foruden en betydelig Forstørrelse af Testes en voldsom Udvikling af alle de sekundære Kønsgorganer, hvilket navnlig gjaldt Prostata og Vesiculæ seminalis, der viste sig som stærkt fremtrædende, hanekamlignende Dannelser, medens de hos Kontrolldyrene var ganske smaa og uudviklede, beliggende i Dybden bag ved Vesica (se Fig. 15).

Virkningen paa hele Genitalsystemet fremgaar tydeligt af Fig. 16, der viser de i Sammenhæng udtagne og fixerede Organer, dels fra et Forsøgsdyr, der (som Nr. 8) havde faaet 10 M.E. Physex daglig i 10 Dage og dels fra et tilsvarende Kontrolldyr af samme Kuld.

Til Fixering af Testes er anvendt *Stiebes* Vædske, der efter *Boeters* (28) er bedst egnet. Testes er vejet paa Torsionsvægt efter kort Tids Fixation, idet Epididymis og Fedtvævet for Vejningen er fjernet fuldstændig. Af Farvemetoder er anvendt dels *Mayers* Hæmatoxylin-Pikro-Eosin efter *Vilh. Jensens* Angivelse, dels *Heidenhains* Jernalun-hæmatoxylinfarvning.

Hvad *Cholesterinværdierne* angaar, laa disse for Kontrolldyrenes Vedkommende i de fleste Tilfælde ens omkring 55 mg%. I 1. Forsøgsrække fandtes efter Tilførsel af 4 forskellige Præparationer, Mecosex, Physex, Antex og Antex 358 A, 10 M.E. daglig i 10 Dage højere Værdier (indtil henholdsvis 77 og 85 mg% for Antex 358 A og Mecosex). Der fandtes ogsaa en Stigning efter det folliculotrope Antex, medens der i det ene Tilfælde efter Mecosex ikke fandtes højere Værdi end hos Kontrolldyrene. Der er altsaa ikke i disse Tilfælde paavist nogen Relation mellem Stigningen og Præparatets Virkning i kvalitativ Henseende. Ogsaa i de 2 andre Forsøgsrækker laa Vær-



Fig. 14. Til venstre: Infantil Rotte efter Tilførsel af 10 M. E. Physex dgl. i 10 Dage.
Til højre: Kontrol dyr. (x 1,5).



Fig. 15. Til venstre: Infantil Rotte efter Tilførsel af 10 M. E. Physex dgl. i 10 Dage. Til højre: Kontrolldyr. (x 1,8).

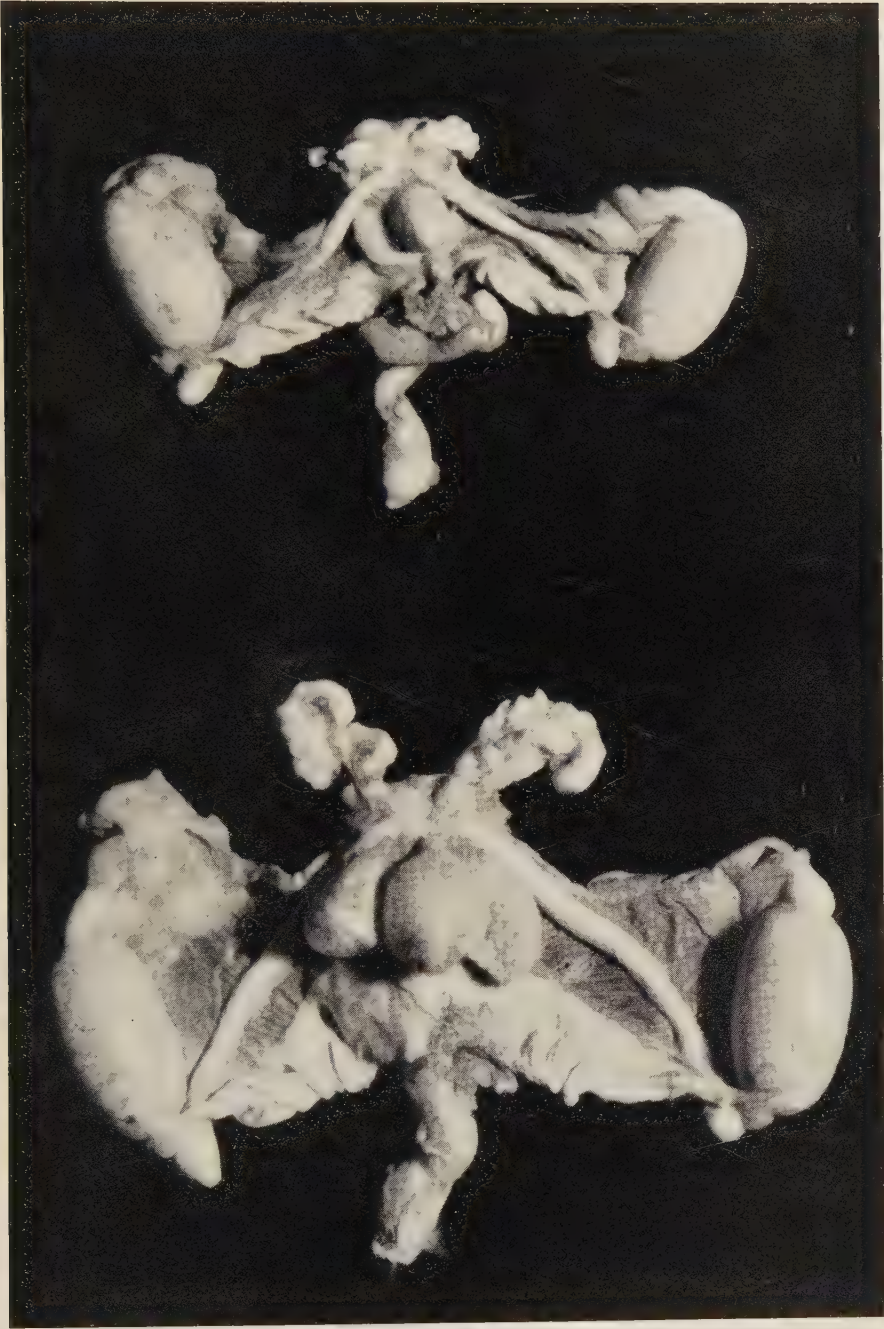


Fig. 16. Virkningen af gonadotrop Hormon (10 M. E. Physex dgl. i 10 Dage) paa Genitalsystemet hos infantil Rotte. Kontrol dyr øverst. (x 3,1).

Undersøgelser over de gonadotrope Hormoners Virkning paa infantile Hanrotter.

1. Forsøgsrække.

Forsøgs- dyr Nr.	Hormonapplikation	Forsøgsdyrets Alder		Dyrets Vægt (g)		Testes Vægt (mg)	Vesiculae seminalis (mg)	Serum- cholesterin mg o/o
		ved Forsøgets Begyndelse	ved Forsøgets Slutning	før	efter			
1	Mecosex 10 M. E. dgl. i 10 Dage	9 Dage	23 Dage	18	34	331—337	242	58
2	»	9 »	23 »	18	30	322—360	205	85
3	»	9 »	23 »	17	29	340—328	220	63
4	Physex 10 M. E. dgl. i 10 Dage	9 »	23 »	17	27	439—382	426	62
5	Antex 10 M. E. dgl. i 10 Dage	9 »	23 »	23	29	358—328	188	70
6	Antex 358 A. 10 M. E. dgl. i 10 Dage	9 »	23 »	25	30	405—389	332	77
Kontrol dyr								
K 1	—	—	23 »	17	30	96—119	24	64
K 2	—	—	23 »	16	26	111—102	33	56
K 3	—	—	23 »	19	29	110—115	44	55
K 4	—	—	23 »	16	24	124—125	29	55
K 5	—	—	23 »	19	35	148—155	57	54
K 6	—	—	23 »	23	34	151—133	45	56

(fortsættes).

TABEL XXII (fortsat).
2. Forsøgsrække.

Forsøgs- dyr Nr.	Hormonapplikation	Forsøgsdyrets Alder		Dyrets Vægt (g)		Testes Vægt (mg)	Vesiculae seminalis (mg)	Serum- cholesterin mg 0/0
		ved Forsøgets Begyndelse	ved Forsøgets Slutning	for	efter			
7	Physex 1 M. E. dgl. i 10 Dage	9 Dage	23 Dage	16	33	96—92	—	62
8	Physex 10 M. E. dgl. i 10 Dage	9 »	23 »	18	27	371—344	—	73
9	Antex 1 M. E. dgl. i 10 Dage	9 »	23 »	19	35	94—90	—	76
10	do.	9 »	23 »	19	36	86—94	—	50
11	Physex 1 M. E. dgl. i 10 Dage	9 »	23 »	16	31	92—94	—	54
12	Antex 20 M. E. dgl. i 10 Dage	9 »	23 »	20	35	385—362	—	110
13	do.	9 »	23 »	20	36	360—346	—	84
Kontrol dyr								
K 7	—	—	23 »	14	33	90—83	—	55
K 8	—	—	23 »	16	29	99—110	—	58

(fortsættes).

TABEL XXII (stillet).

3. Forsøgsrække.

Forsøgs- dyr Nr.	Hormonapplikation	Forsøgsdyrets Alder		Dyrets Vægt (g)		Testes Vægt (mg)	Vesiculæ seminalis (mg)	Serum- cholesterin mg %
		ved Forsøgets Begyndelse	ved Forsøgets Slutning	før	efter			
14	Physex 10 M. E. dgl. i 20 Dage	9 Dage	33 Dage	16	37	294—280	—	94
15	do.	9 »	33 »	16	40	342—355	—	77
16	do.	9 »	33 »	17	39	293—300	—	80
17	Physex 1 M. E. dgl. i 20 Dage	9 »	33 »	16	38	194—199	—	70
18	do.	9 »	33 »	16	39	224—212	—	88
19	Antex 1 M. E. dgl. i 20 Dage	9 »	33 »	19	35	180—175	—	78
20	do.	9 »	33 »	20	40	194—188	—	81
K 9	—	—	33 »	17	37	169—165	—	54
K 10	—	—	33 »	19	39	173—178	—	56
K 11	—	—	33 »	16	37	180—172	—	54
K 12	—	—	33 »	17	36	168—155	—	55

dierne hos Kontrolldyrene ret ens, medens der hos Forsøgsdyrene fandtes en mere eller mindre udtalt Stigning, som dog ved lavere Dosering kunde udeblive.

Den stærkeste Stigning fandtes efter Tilførsel af Antex 20 M.E. daglig i 10 Dage.

Testisvægten tiltog i 1. Forsøgsrække stærkest efter de 2 særlig kraftige Luteiniseringshormoner Antex 358 A og Physex, der gav Værdier paa henholdsvis 405—389 og 439—382 mg, medens den dog ogsaa for de 2 andre Præparater var af lignende Størrelsesorden. Da Standardiseringsenhederne, som tidligere omtalt, er vidt forskellige for de forskellige Præparater, kan man selvfølgelig ikke drage nogen direkte Sammenligning mellem de kvantitative Virkninger, undtagen for de 2 Antexpræparaters Vedkommende. Af disse bevirkede altsaa det luteiniserende den stærkeste Vægtforøgelse, som efter det mikroskopiske Fund betinges af en voldsom Tiltagen af Mellemvævet.

Ved Forsøg med forskellig Dosering viste det sig, at f. Eks. 10 M.E. Physex dgl. i 20 Dage ikke gav større Vægtforøgelse end 10 M.E. i 10 Dage, og at 20 M.E. Antex i 10 Dage ikke gav væsentlig større Stigning end 10 M.E. dgl. i samme Tid.

Vægten af *Vesiculae seminales* var overordentlig stærkt forøget og naaede indtil det 10-dobbelte af Vægten hos Kontrolldyrene. Forøgelsen fandtes størst i de Tilfælde, hvor Testisvægten var højest.

Det *histologiske* Billede af Testis domineredes af Forøgelsen af det interstitielle Væv. Medens Kanalerne hos det normale infantile Dyr ligger ganske tæt opad hinanden (Fig. 17), og Leydigcellerne er meget sparsomme, liggende i Sammenstødsstederne i smaa trekantede Grupper paa nogle faa Celler med karakteristisk, lys, excentrisk Kærne, fandtes selv efter den mindste Dosering af gonadotropt Hormon en tydelig Forøgelse, der efter Tilførsel af større Mængder Hormon antog en saadan Grad, at Tubuli kom til at ligge langt fra hinanden omgivet af et groft Netværk af interstitielle Celler. Denne Forskel ses tydelig allerede ved Sammenligning af de 2 Oversigtsbilleder Fig. 17 og Fig. 18.

I Tubuliepitelet fandtes de samme Forhold som hos Kontrolldyrene, specielt kunde der ikke paavises Spermier i lumen eller Epitelet. (Fig. 19.)

I det interstitielle Væv fandtes desuden i de Tilfælde, hvor Celleforøgelsen var stærkest udtalt (Fig. 20), et særligt Billede, idet der spredt ind imellem Leydigcellerne og de almindelige Bindevævs-celler saas talrige karakteristiske Celler med stærkt kromatinrige, excentrisk beliggende Kærner.

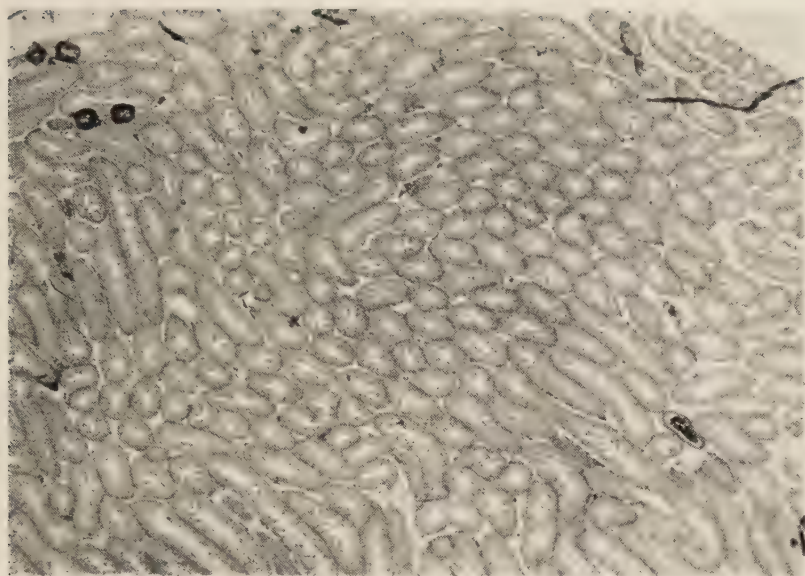


Fig. 17. Testis hos infantil Rotte (33 Dage). Kontrolldyr.
(Heidenhains Jernalunhæmatoxylinfarvning). (x 12).

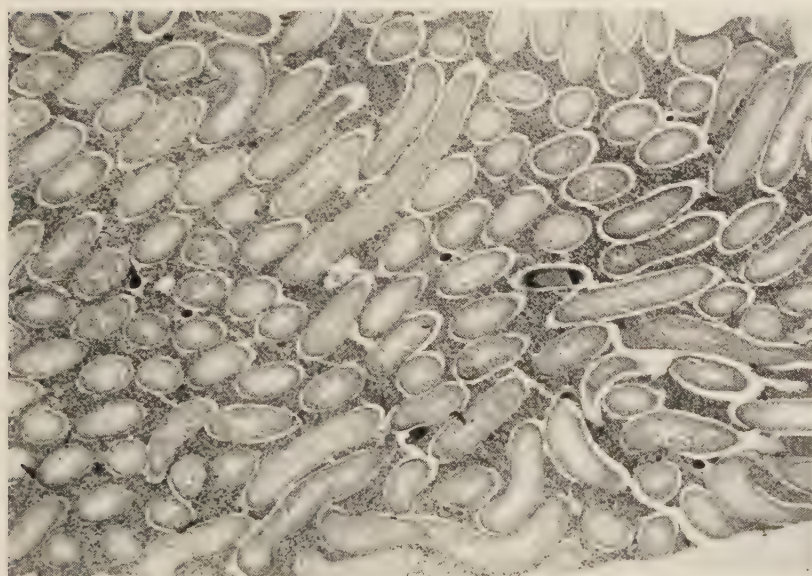


Fig. 18. Testis hos infantil Rotte (33 Dage) efter Tilførsel af
10 M.E. Physex dgl. i 20 Dage.
(Heidenhains Jernalunhæmatoxylinfarvning). (x 12).

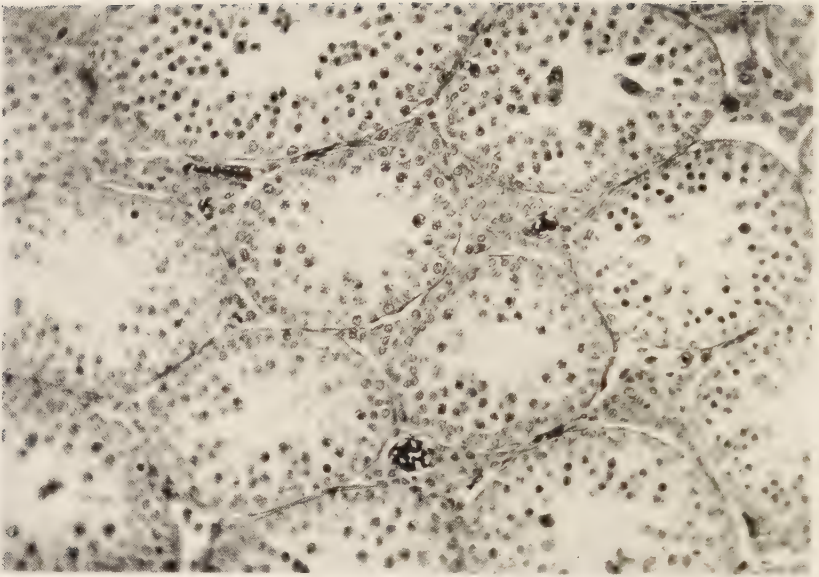


Fig. 19. Testis hos infantil Rotte (33 Dage) efter Tilførsel af
1 M. E. Physex dgl. i 20 Dage.
(Heidenhains Jernalunhæmatoxylinfarvning). (ca. x 210).

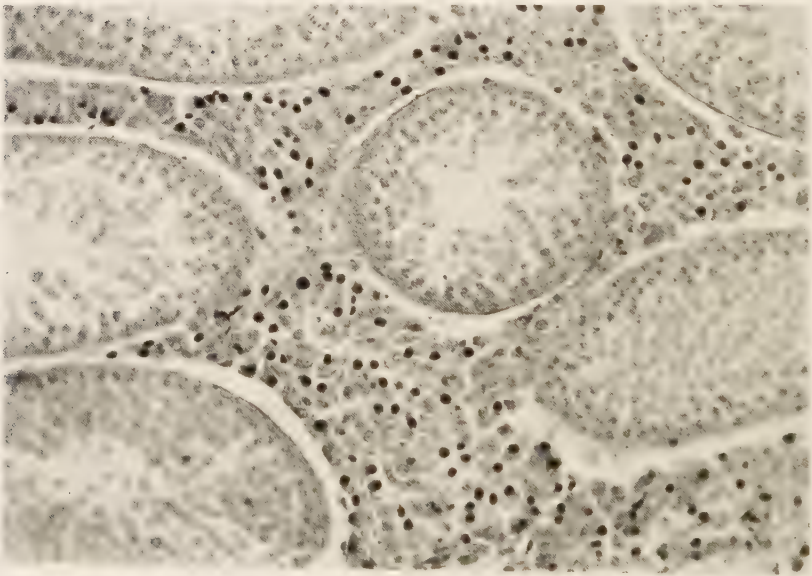


Fig. 20. Testis hos infantil Rotte (33 Dage) efter Tilførsel af
10 M. E. Physex dgl. i 20 Dage.
(Heidenhains Jernalunhæmatoxylinfarvning). (ca. x 210).

Saadanne Celler er af *Ringsted* (1936) paavist hos normale Rotter.

Allerede i 1921 iagttog *Sand* (185 c) i kryptorche Testes hos Rotter, Marsvin og Kaniner talrige *eosinofile Celler* spredt paa samme Maade i det intertubulære Væv mellem Leydigcellerne, og han antog, at de danner et Mellemstadium ved Omdannelsen af Bindevævsceller til Leydigceller, særlig i Tilfælde, hvor disse er hypertrofiske.

Det maa anses for sandsynligt, at det i disse Tilfælde drejer sig om de samme Celler, og den stærke Forøgelse vil ogsaa her efter Tilførsel af gonadotropt Hormon, ligesom ved experimentel Kryptorchisme, kunne opfattes som Tegn paa en forøget Omdannelse af Bindevævsceller til Leydigceller. (Se Fig. 18 og 20).

Der er altsaa i de sidst omtalte Forsøg ved fortsat Tilførsel af gonadotropt Hormon hos infantile Hanrotter fremkaldt en Virkning, udelukkende lokaliseret til Mellemvævet, der som tidligere omtalt repræsenterer den særlig lipoidholdige Del af Testis. Samtidig og parallelt med en voldsom Forøgelse af de Leydigske Celler indtræder der en stærk Vækst af de sekundære Kønsganer, hvilket tyder paa, at en Hormonproduktion finder Sted i de interstitielle Celler; dette maa betragtes som fastslaaet ved tidligere lagttagelser og Forsøg (*Bouin & Ancel, Steinach*) og særlig *Sands* experimentelle Arbejder over Transplantation og experimentel Kryptorchisme. (Se I. Del.)

Hvad Virkningen af gonadotropt Hormon paa infantile Hanrotter angaar, fandtes i Overensstemmelse med *Hamburgers* (88) Undersøgelser ingen kvalitativ Forskel i Virkningen af folliculotropt og luteotropt Hormon.

Tydningen af den i flere Tilfælde fundne, men ikke konstante Cholesterinforøgelse i Blodet hos de saaledes behandlede Rotter er vanskelig. Spørgsmaalet er her, om det drejer sig om en mere tilfældig Virkning eller Reaktion efter Injektionerne, eller om Stigningen er Udtryk for en Mobilisering af Cholesterin i Forbindelse med den stærke Udvikling af det lipoidholdige Mellemvæv, da den i Kaninforsøgene fundne Relation mellem forskellige Præparationers Luteiniseringssevne og primært indtrædende cholesterinforøgende Virkning kunde tyde paa, at Blodcholesterinforøgelsen der paa en eller anden Maade havde Forbindelse med Luteiniseringsprocessen i Ovariet. Det kunde da dreje sig om en Stigning af lignende Art som den hos Kaninen fremkaldte efter protraheret Tilførsel af Prolan.

Da Testishormonet ligesom Ovariehormonet under visse Forhold kan bevirke et mindre Cholesterinfald, kunde man tænke sig, at en forøget Produktion af disse Hormoner vilde virke antagonistisk paa Cholesterinspejlet og medføre et sekundært Fald. Prolanets Virkning

er dog efter Kaninforsøgene langt mere udtalt og antagelig af mere direkte Natur. *Reiss & Langendorfs* Forklaring af Cholesterinstigningen efter protraheret Tilførsel af gonadotropt Hormon som en Virkning, der indirekte er foraarsaget af Ovariehormonet, maa efter det anførte betragtes som usandsynlig; ogsaa denne Virkning maa antagelig sættes i Forbindelse med Luteiniseringen.

Da endvidere de specifikke Kønshormoner efter alt at dømme dannes i selve Gonaderne ved Nedbrydning af Cholesterin, vil man ikke kunne udelukke, at den paaviste mere eller mindre udtalte cholesterinforøgende Virkning af *gonadotropt* Hormon har Forbindelse med selve Hormonproduktionen i Gonaderne.

E. SAMMENFATTENDE BEMÆRKNINGER.

Ved de kliniske Undersøgelser over Cholesterinæmi (Kapitel II) fandtes bl. a. hos Kvinden specielt Hypercholesterinæmi under Graviditeten og ligeledes ofte Tendens til Forøgelse i den præmenstruelle Fase; karakteristisk for disse Tilstande var som nævnt netop en Overvægt af Systemet Prolan B (*hypofyso-lutéino-surrénale*). Da der nu netop ved Tilførsel af Prolan B (Luteiniseringshormon) experimentelt kunde fremkaldes en Stigning i Serumcholesterin, er der her Mulighed for, at de nævnte kliniske Former af Hypercholesterinæmi hos Kvinden kan sættes i Forbindelse med netop dette Hormon. At det luteotrope Hormon for at fremkalde Luteinisering kræver en Medvirkning af Binyrerne, synes at fremgaa af *Winter, Reiss & Balints* omtalte Forsøg. Da Binyrebarken iøvrigt ifølge den foregaaende Fremstilling gennem sit Lipoidindhold maa antages at spille en Rolle for Gonaderne, og man experimentelt (*Schenk* (189), o. fl.) har kunnet fremkalde Hyperplasi af Binyrebarken efter Tilførsel af gonadotropt Hormon (ogsaa fra Svangreurin) kan man hypotetisk forestille sig, at det overordnede Prolan B gennem en Paavirkning af Binyrebarken foraarsager en Cholesterinmobilisering, som under Cyclus efterfølges af en Cholesterinbinding i Luteinvævet. Under Graviditeten vilde der ligeledes være Mulighed for ikke alene, at Hypercholesterinæmien var Udtryk for en Binyrebarkhyperplasi, men tillige at denne stod i Forbindelse med en stærkt forøget Produktion af gonadotropt Hormon.

Ved de anførte tidligere Undersøgelser paa Dyr er kun paavist Graviditetshypercholesterinæmi hos Hopper, men derimod ikke hos Rotter, Kaniner eller Hunde. Forholdene er imidlertid ogsaa paa an-

dre Punkter, bl. a. m. H. t. Prolanæmi under Graviditeten afvigende hos de forskellige Dyr.

De fælles Træk ved de andre forskellige Tilstande med Hypercholesterinæmi, der har særlig Relation til Gonadefunktionen, er allerede omtalt, idet det ogsaa her er antaget, at de i flere Tilfælde paaviste Binyreforandringer er af Betydning for Hypercholesterinæmiens Genese.

R É S U M É

I. D E L

Forbindelsen mellem Cholesterinet og Gonadefunktionen fremgaar dels af forskellige kendte Blodcholesterinforandringer hos Mennesket og dels af det for faa Aar siden paaviste konstitutionskemiske Lighedsforhold mellem de specifikke Sexualhormoner og Sterinerne. Desuden peger en Række tidligere lagttagelser, kliniske og experimentelle, i Retning af en Relation mellem Lipoiderne (og specielt Cholesterin) i Binyrebarken og Gonaderne.

Der har i denne Forbindelse været fremsat stærkt divergerende Anskuelser, særlig vedrørende Binyrebarkens Relation til Blodets Cholesterinindhold, jvf. den franske Skoles Sekretionsteori (*Chauffard-Grigaut*) og Infiltrationsteorien, der fremsattes af *Aschoff's* Elever, særlig *Landau*.

Hensigten med det foreliggende Arbejde har været:

At give en Oversigt over vort nuværende Kendskab til *Cholesterinets Forhold i Organismen* og de vigtigste fysiologiske og patologiske Tilstande, der ledsages af *Variationer i Blodcholesterinindholdet*, og desuden over Spørgsmaalet om *Cholesterinets Forbindelse med Gonadefunktionen* og de Hypoteser, der tidligere har været fremsat til Forklaring af de endokrine Organers, specielt *Binyrernes Betydning ved visse Former af Hypercholesterinæmi hos Mennesket*.

Det er herefter forsøgt at udskille nogle af disse Blodcholesterinforandringer, der navnlig forekommer ved Forstyrrelser i Sammenspillet mellem de endokrine Organer, spec. Hypofyseforlap, Binyrebark og Gonader.

Efter en udførlig Redegørelse for tidligere experimentelle og kliniske lagttagelser antager jeg foreløbig paa Basis af disse:

At den i talrige *Dyreforsøg* paaviste Hypertrofi af Binyrebarken (spec. *Zona fasciculata*) efter *Kastration* maa forklares ved *Ophævelsen af en normal Ligevægtstilstand mellem Binyrebark og Gonader*,

og at det normale Sammenspil mellem disse har afgørende Betydning for Cholesterinindholdet i Gonaderne.

Hvad de kliniske Iagttagelser angaar, har jeg særlig fremhævet, at forskellige Tilstande hos Mennesket, ved hvilke der med Sikkerhed er paavist *Hyperplasi af Binyrebarken* (Graviditet, *Cushings* Syndrom, Binyrebarkadenomer) meget ofte ledsages af *Forøgelse af Blodcholesterinindholdet* (*Hypercholesterinæmi*).



Mine *egne Undersøgelser* er gaaet ud paa med de fremsatte Hypoteser som Udgangspunkt:

1. nærmere at undersøge *Blodcholesterinet hos Mennesket ved forskellige Tilstande med Forandringer i Gonadefunktionen* (Kastration, Amenorrhoe, Røntgenkastration, Hypogonadisme, Graviditet):
2. derefter *experimentelt* at undersøge, om man *ved Tilførsel af bestemte Sexualhormoner* er i Stand til at paavirke Blodcholesterinet, og om der er Mulighed for, at saadanne experimentelt fremkaldte Svingninger kan sættes i Forbindelse med nogle af de hos Mennesket paaviste Cholesterinæmiformer, evt. bidrage til Klarlæggelse af deres Genese. Foruden disse Applikationsforsøg er foretaget en Del Undersøgelser paa kastrerede Dyr.

II. DEL.

Kapitel I.

Den anvendte *Mikrometode* til Bestemmelse af *Totalcholesterinindholdet i 0,2 ccm Serum* (eller Blod) frembyder flere Fordele fremfor de almindelige kolorimetriske Metoder og viser udmærket Overensstemmelse ved flerdobbelte Analyser. Særlig er omtalt *Bolus alba*-Proceduren og *Liebermann-Burchards* Reaktion, der er anvendt til Kolorimetrien i den saakaldte Originalblanding efter en Reaktions Tid paa nøjagtig 15 Minutter.

Kapitel II.

Selv om det har vist sig umuligt at fastlægge almen gyldige *Normalværdier* for Serumcholesterinet hos Mennesket, findes dog hyppigst saa vel ved de almindelige kolorimetriske Metoder som ved Digitoninmetoder Værdier omkring 120—180 mg%. De ofte forekommende noget højere Værdier kan muligvis skyldes, at vi endnu ikke kender alle de Faktorer, bl. a. af endokrin Art, der kan influere paa Cholesterinindholdet. Der er til de foreliggende Undersøgelser lagt Vægt

paa at faa et brugbart Sammenligningsmateriale af ikke hospitaliserede Personer fremfor at samle et fuldstændig rent Normalmateriale, der i denne Forbindelse vilde være mindre egnet.

Ved Undersøgelser over Totalcholesterinet i Serum fra 165 Mænd og 129 Kvinder viste Værdierne saaledes en ret stor Spredning, for Mænd 127—258 mg%, for Kvinder 135—254 mg%. Som Gennemsnitsværdier fandtes henholdsvis 169 og 178 mg%. I 85% af Tilfældene for Mænd og 72% for Kvinder oversteg Værdierne ikke 190 mg%. Den Omstændighed, at der ikke kan sættes nogen helt fast øvre Grænse for Totalcholesterinet i Serum, gør det ofte umuligt i Enkeltilfælde at drage sikre Slutninger, og derved forringes den kliniske Betydning af Hypercholesterinæmi som Symptom.

Ved Undersøgelse af Serumcholesterinet hos de samme Personer gennem flere Maaneder paavistes ingen større Svingninger. Serumcholesterinet syntes at ligge relativt fast hos det enkelte Individ.

Undersøgelserne over Serumcholesterinet ved nedsat eller ophævet Gonadefunktion omfatter særlig:

En større Undersøgelsesrække paa mandlige Kastrater (fra Retslægeraadets Materiale), Undersøgelser paa Kvinder behandlet med Røntgenbestraaling af Ovarierne (Kommunehospitalets Røntgenafdeling, og endelig paa nogle Amenorrhoe-Ptt. (Rigshospitalets gynækologiske Afdeling I).

Der foretoges saaledes Cholesterinundersøgelser paa ialt 40 *mandlige Kastrater* i Alderen 25—62 Aar og opererede i Alderen 24—56 Aar. Der paavistes en gradvis Stigning af Gennemsnitsværdierne indtil Værdier omkring 250 mg% for 4—6 Aars Kastraterne.

I Tilfælde af *Hypogonadisme* fandtes ligeledes høje Cholesterinværdier i Sammenligning med de normale Gennemsnitstal.

Ved Cholesterinundersøgelser paa 7 Kvinder, hos hvilke der i Tilslutning til *Røntgenbestraaling af Ovarierne* var indtraadt Menopause, fandtes Serumcholesterinet i samtlige Tilfælde højt, gennemsnitlig fandtes 266 mg%.

Ved Undersøgelser paa 6 Ptt. med *Amenorrhoe* fandtes ligeledes høje Værdier, gennemsnitlig 234 mg%.

Hvad Cholesterinet under *Graviditet* angaar, var det af særlig Interesse ved *Serieundersøgelser paa samme Person* at bestemme Blodcholesterinet med korte Mellemrum under en Graviditet. I et saadant Tilfælde, der var ledsaget af udtalte Hyperemesissymptomer, fandtes et *tidsmæssigt Sammentraf mellem Emesissymptomernes Ophør og Stigningen i Blodcholesterinet*. I Tilslutning hertil er omtalt Spørgs-

maalet om Binyrebarkfunktionen under Graviditeten og Hypotesen om temporær Binyrebarkinsufficiens ved Hyperemesis gravidarum.

Undersøgelserne viste altsaa en Cholesterinforøgelse i Serum hos mandlige Kastrater (og de faa undersøgte hypogonade) ligesom hos Kvinder, der tidligere var behandlet med Røntgenbestraaling af Ovarierne, og som frembød mere eller mindre udtalte klimakteriske Symptomer. Det antages, at det her drejer sig om analoge Forandringer, saaledes at man kan tale om en *Kastrathypercholesterinæmi*; ogsaa Hypercholesterinæmien ved Amenorrhoe kan i nogle Tilfælde have samme Genese, medens det i andre kan dreje sig om primære Forstyrrelser af anden Art.

Hvad denne Cholesterinforøgelsses Genese angaar, skal det fremhæves, at man efter Kastration har set Hypertrofi af Binyrebarken, ikke alene i Dyreforsøg, men ogsaa hos Mennesket, og det drejer sig her som under Graviditeten særlig om en stærk Udvikling af Zona fasciculata.

Man kan altsaa meget vel tænke sig, at Hypercholesterinæmien ved ophævet eller nedsat Gonadefunktion, ligesom ved de i I Del omtalte Tilstande med Binyrebarkhypertrofi (Graviditet, *Cushings* Syndrom, primære Binyrebarkadenomer) er Udtryk for en Hyperfunktion af Binyrebarken, og der maa for disse Hypercholesterinæmiformers Vedkommende tages Afstand fra den omtalte Infiltrationsteori (*Aschoff, Landau*), der gik ud fra, at Cortex kun var et Depotorgan for Cholesterin.

Saadanne hormonalt betingede Forandringer i Blodets Cholesterinindhold maa under normale Forhold antages at spille en langt større Rolle hos Kvinden end hos Manden. Foruden under Graviditeten findes saaledes ofte en Stigning under *Cyclus* svarende til den præmenstruelle Fase; hvis den sidstnævnte Stigning kan sættes i Forbindelse med Luteiniseringsprocessen, er der ogsaa Mulighed for, at den vil kunne forklares som en Funktion af Binyrerne, da experimentelle Undersøgelser har vist, at Luteinisering kræver en Medvirkning af Binyrerne.

Paa Grundlag af mine Undersøgelser over Blodcholesterinet i Forbindelse med det anførte har jeg da antaget, at ophævet eller nedsat Gonadefunktion hos Mennesket gennem Forstyrrelse af en normal Ligevægtstilstand mellem Binyrebark og Gonader foraarsager *Binyrebarkhypertrofi* og derefter *sekundært Hypercholesterinæmi*.

I *Cushings Syndrom*, der tidligere er omtalt, har man iøvrigt et typisk Exempel paa en Forstyrrelse af denne Art med primær Overvægt af Hypofyseforlappen (med Basophili) eller evt. af Binyrebarken, og sekundært indtrædende Gonadeatrofi.

Hypercholesterinæmi er som nævnt et meget hyppigt Fund baade her og ved konstitutionel Fedtsyge ligesom ved andre Syndromer, der danner Overgange mellem disse og særlig forekommer ved Menopausen.

Alt i alt mener jeg, at meget taler for, at *Binyrebarken har afgørende Betydning for Genesen af den Cholesterinforøgelse i Blodet (Hypercholesterinæmi), der kan findes ved følgende Tilstande:*

Kastration, Hypogonadisme, Røntgenkastration (Røntgenklimakterium), Tilfælde af Amenorrhoe, Graviditet, præmenstruel Fase, Cushings Syndrom, konstitutionel Fedtsyge med Binyrebarkhypertrofi og Basophil (Kraus) samt ved primære Binyrebarktumores.

Kapitel III.

Det har derefter været Opgaven at undersøge, om man *experimentelt ved Tilførsel af bestemte Sexualhormoner* er i Stand til at paavirke Blodcholesterinindholdet hos Dyr, og om eventuelle Virkninger af denne Art kan sættes i Forbindelse med nogle af de hos Mennesket paaviste Forandringer.

Som Forsøgsdyr er anvendt dels Kaniner, der er særlig egnet til Serieundersøgelser, og dels Rotter.

Ved Undersøgelser over *Serumcholesterinet hos Kaniner* er i Overensstemmelse med andre Undersøgelser fundet Værdier mellem 30 og 90 mg%, og der er ikke paavist nogen Forskel paa Værdierne hos Han- og Hunkaniner. Ved en Del Serieundersøgelser gennem kortere og længere Tid fandtes Cholesterinindholdet *ret konstant hos det enkelte Dyr.*

Undersøgelser over de forskellige Sexualhormoners Virkning paa Serumcholesterinet viste, at man ved Tilførsel af *gonadotrop Hormon* under visse Forhold kan fremkalde en tydelig Cholesterinforøgelse. Der maatte her skelnes mellem en primær Virkning, der indtræder kort efter en enkelt større Injektion, og en sekundær Virkning, der naar sit Maximum efter flere Dages Forløb. Den *primære Stigning* kunde *kun* fremkaldes af Preparater med *luteiniserende* Virkning (Prolan B), men derimod ikke af Føllikelmodningshormon (Prolan A), hvilket særligt tydeligt fremgik af Forsøgene med 2 forskellige Autexpreparater. Medens den sekundære Stigning synes betinget af Ovariet, kunde den primære Stigning fremkaldes baade hos Han- og Hunkaniner og kastrerede Kaniner.

Tilførsel af *Ovariehormon* bevirker i de fleste Tilfælde et mindre primært Fald, medens der ved protraheret Tilførsel fremkaldtes en længere varende Stigning. Ved Tilførsel af *Corpus luteum-Hormon* kunde ikke fremkaldes nogen Virkning paa Cholesterinindholdet. Efter

Injektion af forskellige *Testishormon*præparater paa Hankaniner fremkaldtes i nogle Tilfælde et ringe Fald, men lige saa ofte fandtes ingen sikker Virkning.

Hos kastrerede Hanrotter fandtes ingen sikker Cholesterinforøgelse, men Vægtforøgelse af Hypofyse og Binyrer.

Det syntes derimod, som om man *hos Kaniner* i nogle Tilfælde kan spore en tydelig *Cholesterinstigning efter Kastration*, og at man ved Tilførsel af Ovariehormon atter er i Stand til at sænke de forøgede Værdier.

Den i disse Forsøg paaviste Virkning af Luteiniseringshormon (Pro-lan B) paa Cholesterinspejlet hos Kaninen kunde tyde paa, at der fandtes en Relation mellem Cholesterinforøgelsen i Blodet og Luteiniseringsprocessen, og i saa Fald vilde der være Mulighed for, at lignende Forandringer kunde paavises hos Handyr under hormonal Paavirkning af Testis' interstitielle Væv. Til saadanne Forsøg anvendtes *infantile Hanrotter*, hos hvilke man ved *Tilførsel af gonadotrop Hormon* kan fremkalde en Virkning, der udelukkende er lokaliseret til *det interstitielle Væv*.

Ved saadanne Forsøg fandtes foruden en betydelig Vækst af de sekundære Genitalorganer en stærk Forøgelse af det interstitielle Væv i Testis og i flere Tilfælde en Tendens til Cholesterinstigning i Blodet.

I de Tilfælde, hvor Paavirkningen af Leydigvævet var mest udtalt, fandtes spredt mellem Leydigcellerne og de almindelige Bindevævs-celler talrige karakteristiske Celler med stærkt kromatinrige, excentrisk beliggende Kærner. Det drejer sig her muligvis om de tidligere (1921) af Sand i kryptorche Testes hos Rotte, Marsvin og Kanin paaviste eosinofile Celler, som opfattedes som et Mellemstadium ved Omdannelsen af Bindevævs-celler til Leydigceller, særlig i Tilfælde, hvor disse er hypertrofiske, og ogsaa den stærke Forøgelse efter Prolantilførsel vil kunne opfattes paa denne Maade.

Undersøger man til sidst, om *Resultaterne af de experimentelle Undersøgelser* giver Bidrag til Klarlæggelse af nogle af *de hos Mennesket paaviste Cholesterinæmiformer*, er Spørgsmaalet for kompliceret til, at sikre Slutninger kan drages.

For Ovarie- og Testishormonets Vedkommende kan det siges, at der ikke er noget, der taler for, at disse Hormoner har nogen umiddelbar Virkning paa Blodcholesterinet hos normale Dyr, medens de muligvis ved Kastrationshypercholesterinæmi atter er i Stand til at sænke Blodcholesterinet til normale Værdier.

Hvis de omtalte særlige *Cholesterinæmier hos Kvinden under Graviditet og Cyclus* skulde staa i Forbindelse med Virkningen af bestemte

Sexualhormoner, maatte man paa Forhaand her i første Række tænke paa de gonadotrope Hormoner og Corpus luteum-Hormonet. Nu viste det sig, at medens dette sidste var uden Virkning paa Blodcholesterinet, fandt man, *at det gonadotrope Hormon af alle Sexualhormoner havde den mest udtalte Virkning paa Blodcholesterinet*, idet man dels saa en tydelig Stigning med Maximum efter nogle Dages Forløb og dels en primær Stigning, der indtraadte umiddelbart efter en enkelt større Injektion, men som kun kunde fremkaldes af Præparater med luteiniserende Virkning (Prolan B).

S U M M A R Y

PART ONE

The connection between cholesterol and gonadic function is evident in part from various established changes in the blood cholesterol concentration in man, partly from the recently demonstrated similarity of chemical constitution between the specific sexual hormones and the sterols. Besides, many earlier observations, clinical and experimental, are somewhat suggestive of a relation between the lipoids (in particular cholesterol) in the suprarenal cortex and the gonads.

Some greatly divergent views have been asserted with regard to these questions, especially concerning the relation of the suprarenal cortex to the cholesterol content of the blood — cf, the secretion theory of the French school (Chauffard-Grigaut) and the infiltration theory advanced by Aschoff's pupils, in particular Landau.

The purpose of the work here presented has been to give a survey of our present knowledge of cholesterol as a constitutional element of the organism and the more important physiological and pathological conditions that are accompanied by variations in the cholesterol content of the blood, besides a review of the question about the connection of cholesterol with gonadic function and the hypotheses advanced previously to explain the rôle played by the endocrine organs, especially the suprarenals, in certain forms of hypercholesterolemia in man.

Further, an attempt is made to differentiate some of these blood cholesterol changes that are particularly apt to appear in disturbance of the interaction between the endocrine organs, especially the anterior pituitary, suprarenal cortex and gonads.

After giving a thorough account of previous experimental and clinical observations, on this basis I assume preliminarily: That the hypertrophy of the suprarenal cortex (especially the zona fasciculata) after castration must be attributable to the abolition of a normal bal-

ance between suprarenal cortex and gonads, and that normal interaction between these organs is of decisive importance to the cholesterol content of the gonads.

As to the clinical observations, I have emphasized in particular that various conditions in man in which hyperplasia of the suprarenal cortex has been demonstrated with certainty (pregnancy, Cushing's syndrome, adenoma of the suprarenal cortex) very often are accompanied by an increase in the blood cholesterol concentration (hypercholesterolaemia).

With the working hypotheses above my own studies have aimed:

- 1) more thoroughly to look into the blood cholesterol concentration in man in various conditions associated with changes in gonadic function (castration, amenorrhoea, X-ray castration, hypogonadism, pregnancy); and then
- 2) experimentally to investigate whether it be practicable by administration of certain sexual hormones to influence the level of the blood cholesterol concentration in animals, and, if possible, whether such experimentally produced variations may be connected with some of the cholesterolaemias demonstrated in man, perhaps contribute to the elucidation of their development. Besides these experiments with administration of sexual hormones, several studies are carried out on castrated animals.

PART TWO

Chapter I.

The micromethod employed for determination of the total cholesterol content of 0.2 c. c. of serum (or blood) offers several advantages over the ordinary colorimetical methods, and gives quite conforming results in multiple analyses on the same specimen. Particular mention is made of the kaolin procedure and the Liebermann-Burchard reaction employed for the colorimetical reading on the so-called original mixture after a reaction time of exactly 15 minutes.

Chapter II.

Even though it has proved impracticable to establish absolutely valid normal values for serum cholesterol in man, both the ordinary colorimetical methods and various digitonin methods give mostly values ranging from about 120 mg.% to 180 mg.%. The frequent occurrence of somewhat higher values may possibly be due to the fact

that we do not yet know all the factors — *e. g.*, those of endocrine nature — that may influence the cholesterol concentration. In the present studies efforts have been made to obtain a serviceable comparative material of non-hospitalized persons rather than to collect a perfectly clear-cut normal material, as the latter would be less suitable in this connection.

In studies on the total cholesterol content of serum from 165 men and 129 women the obtained values thus showed a rather wide range of variations, for men 127—258 mg.%, for women 135—254 mg.%, with the respective average values of 169 and 178 mg.%. In 85% of the men and 72% of the women the values did not exceed 190 mg.%. The fact that it is not practicable to set any quite definite upper normal limit for total serum cholesterol makes it often impossible to draw any conclusion from a single determination, and this naturally detracts from the clinical significance of hypercholesterolaemia as a symptom.

Determination of the serum cholesterol in the same persons through several months revealed no particular variations. In the individual subject serum cholesterol appeared to keep at a relatively constant level.

The studies on serum cholesterol in lowered or abolished gonadic function comprise in particular: examination of a fairly large number of male castrates (from the material of the Medicolegal Council), examination of women treated with Roentgen irradiation of the ovaries (Roentgenological Department of the Kommunehospital), and of some patients suffering from amenorrhoea (Gynaecological Dep. I of the Rigshospital).

Thus determination of serum cholesterol was made on altogether 40 *male castrates*, aged from 25 to 62 years, and operated on at the age of 24—56 years. There was demonstrated a gradual increase in the average values up to about 250 mg.% for the 4—6 years castrates.

Cases of *hypogonadism* likewise showed high cholesterol values as compared to the normal averages.

Determination of cholesterol was made on 7 women in whom *irradiation of the ovaries* had been followed by menopause. In all these patients the serum cholesterol kept at a high level, averaging 266 mg.%.

In 6 patients with *amenorrhoea* the examination likewise gave high values for serum cholesterol, averaging 234 mg.%.

As to the serum cholesterol concentration in *pregnancy*, it seemed particularly desirable through *serial determinations on the same person* at short interval to map out the course of the serum cholesterol

concentration throughout the gestation. In such a case that was accompanied by symptoms of pronounced hyperemesis, there was found to be a *chronological concurrence between the cessation of emesis symptoms and the increase in serum cholesterol*. In this connection mention is made of the question about the function of the suprarenal cortex during pregnancy, and the hypothesis about suprarenal cortical insufficiency in hyperemesis gravidarum.

So, these studies showed an increase in serum cholesterol in male castrates (and the few hypogonads here examined) as well as in women who previously had been treated with irradiation of the ovaries, and now presented more or less pronounced climacteric symptoms. The changes here involved in the two groups of patients are assumed to be analogous, so that it may be appropriate to speak of a *castrate hypercholesterolaemia*. The hypercholesterolaemia in amenorrhoea may in some cases be of the same origin, while in others it may involve primary disturbances of other nature.

As to how this increase in serum cholesterol comes about, it is to be emphasized that hypertrophy of the suprarenal cortex has been observed after castration, not only in animal experiments but also in man, and here as well as in pregnancy the hypertrophy involves in particular the zona fasciculata.

Thus it is quite conceivable that the hypercholesterolaemia in abolished or lowered gonadic function — like in the conditions mentioned in Part I as associated with hypertrophy of the suprarenal cortex (pregnancy, Cushing's syndrome, primary adenoma of the suprarenal cortex) — is an expression of hyperfunction of the suprarenal cortex. Concerning these forms of hypercholesterolaemia we have to draw the line at the aforementioned infiltration theory (Aschoff, Landau) that takes the suprarenal cortex to be a mere depot for storage of cholesterol.

It is reasonable to assume that under normal conditions such hormonally induced changes in the cholesterol content of the blood play a far greater rôle in the female than in the male. Thus, besides in pregnancy, there is often a rise in serum cholesterol during the menstrual cycle, corresponding to the premenstrual phase. If the latter rise may be connected with the luteinizing process, it is possible too that it may be explained as a function of the suprarenals, as experimental investigations have shown that luteinization requires cooperation of the suprarenals.

On the basis of my studies on the blood cholesterol concentration, in connection with the considerations above, I then have assumed

that abolished or lowered gonadic function in man through disturbance of a normal balance between suprarenal cortex and gonads brings about a hypertrophy of the suprarenal cortex and, subsequently, secondary hypercholesterolæmia.

In Cushing's syndrome we have a typical example of a disturbance of this nature with primary preponderance of the anterior pituitary (with basophilia), or possibly of the suprarenal cortex, and secondary atrophy of the gonads. As mentioned, hypercholesterolæmia is a very frequent finding here and in constitutional adipositas as well as in other syndromes forming transitions between these conditions, especially in the menopause.

All told, I think, many things go to show that the suprarenal cortex is of decisive importance to the production of the increase in blood cholesterol (hypercholesterolæmia) that may be present in the following conditions: castration, hypogonadism, X-ray castration (X-ray climacterium), certain cases of amenorrhoea, pregnancy, premenstrual phase, Cushing's syndrome, constitutional adipositas with hypertrophy of the suprarenal cortex and basophilia (Kraus), and primary tumors of the suprarenal cortex.

Chapter III.

After this, the aim was experimentally to investigate whether by *administration of certain sexual hormones* it may be practicable to influence the blood cholesterol concentration in animals, and if possible effects of this nature may be correlated with some of the changes demonstrated in man.

The experiments were made partly on rabbits, which are particularly suitable for serial determinations, partly on rats.

In keeping with previous investigations, determination of the serum cholesterol concentration in rabbits gave values between 30 and 90 mg.%, and in this respect there was not found to be any difference between males and females. Serial examinations through varying lengths of time showed the serum cholesterol level to keep fairly constant in the individual animal.

Studies on the effect of various sexual hormones on the serum cholesterol concentration showed that administration of *gonadotropic hormone* under certain conditions may produce a distinct increase in cholesterol. Here distinction had to be made between a primary effect that appears shortly after the injection of a single large dose, and a secondary effect that reaches its maximum after several days. The primary rise could be produced only by preparations with luteinizing

effect (prolan B), not by follicle-stimulating hormone (prolan A) — something that is particularly evident from the experiments with two different »Antex« preparations. While the secondary rise seems to be dependent upon the ovary, the primary rise could be produced in male rabbits as well as in females, and in castrated rabbits too.

Administration of *ovarian hormone* produced in most cases a minor primary fall in the serum cholesterol concentration, whereas protracted administration of this hormone resulted in a rise that persisted for some length of time. Administration of *corpus luteum hormone* had no effect on the serum cholesterol level. Injection of various preparations of *testis hormone* in male rabbits produced in some cases a slight fall in serum cholesterol, but it just as often gave no definite effect.

Castrated male rats showed no definite increase in serum cholesterol, but an increase in the weight of the hypophysis and suprarenals.

On the other hand, in rabbits there seemed in some cases to be a distinct rise in serum cholesterol after castration, and apparently administration of ovarian hormone lowered the values that had been found to be increased.

The effect of luteinizing hormone (prolan B) on the serum cholesterol concentration demonstrated in these experiments might be suggestive of a relation between the rise in blood cholesterol and the process of luteinization. If so, it might be possible to demonstrate similar changes in male rabbits by submitting the interstitial tissue of their testes to hormonal action. Such experiments were made on infantile male rabbits, in which it is practicable by administration of gonadotropic hormone to produce an effect that is localized entirely to the interstitial tissue. Besides a considerable growth of the secondary genitals, these experiments showed a marked increase in the interstitial tissue of the testis and, in several cases, a tendency to a rise in blood cholesterol.

In those cases where the effect on the Leydig tissue was most pronounced, there was found to be scattered between the Leydig cells and the ordinary connective tissue cells a great number of characteristic cells with an excentric nucleus very rich in chromatin. Possibly these cells are identical with the eosinophil cells demonstrated previously by Sand (1921) in chryptorchid testes in rat, guinea-pig and rabbit — cells that were interpreted as an intermediate stage in the transformation of connective tissue cells to Leydig cells, especially in cases where the latter are hypertrophic — and also the marked increase after administration of prolan may be interpreted in this way.

Looking into whether the results of the experimental studies contribute to elucidate some of the cholesterolæmias demonstrated in man, the question is found to be too complicated to allow of any definite conclusions.

With regard to the ovarian and testicular hormones it may be said that there is no evidence to indicate that these hormones exert any direct effect upon the blood cholesterol concentration in normal animals, whereas they possibly are able in hypercholesterolæmia after castration to lower the blood cholesterol level to normal values.

If the special forms of cholesterolæmia observed in women during pregnancy and in the menstrual cycle were to be connected with the action of certain sexual hormones, one naturally would think primarily of the gonadotropic hormones and the corpus luteum hormone. In the studies here reported it was found that while administration of corpus luteum hormone had no effect on the blood cholesterol concentration, *of all other sexual hormones the gonadotropic was the one that exerted the most pronounced effect on the blood cholesterol concentration*, giving a distinct rise that reached its maximum after a few days, and also a primary rise that appeared immediately after the injection of a single large dose, but only in response to preparations with luteinizing effect (prolan B).

LITTERATURFORTEGNELSE

1. Albrecht, H. & Weltmann, O. Wien. klin. Wochenschr. 24. 483. 1911.
2. Anitschkow, N. Beitr. z. path. Anat. 57. 201. 1914. — 59. 306. 1914. — 70. 265. 1922.
3. Anitschkow, N. & Chalatow, S. Zbl. f. allgem. Path. u. path. Anat. 24. 1. 1913.
4. Anselmino, K. J., Hoffmann, F. & Herold, L. Klin. Wochenschr. 12. 1944. 1933. og 13. 209. 1934.
5. Artom, C., Cioglia, L. & Tore, D. Boll. Soc. ital. Biol. sper. 9. 1247. 1934. Ref. Berichte ü. Gyn. u. Geburtsh. 29. 672. 1935.
6. Artom, C., Cioglia, L. & Tore, D. Riv. Pat. Sper. 279. 1936. Ref. Berichte ü. Gyn. u. Geburtsh. 34. 98. 1937.
7. Ascoli, G. & Legnani, T. Münch. med. Wochenschr. 59. I. 518. 1912.
8. Assmann. Verein. f. wissenschaftliche Heilkunde 1—4—1935, ref. Deutsch. med. Wochenschr. II. 1580. 1935.
9. Autenrieth, W. & Funk, A. Münch. med. Wochenschr. 60. 1243. 1913.
10. Autenrieth, W. & Funk, A. Münch. med. Wochenschr. 60. 1776. 1913.
11. Bab. Vortrag, geburtshilf.-gyn. Gesellsch. Wien 13—6—1911. Refer. Zbl. f. Gyn. 36. 242. 1912.
12. Bársony, E. Zbl. f. Gyn. 52 II. 1251. 1928.
13. Bauer, J. Klin. Wochenschr. II. 1553. 1933.
14. Bauer, J. & Buttu, G. Z. klin. Med. 122. 601. 1932.
15. Baumann, E. J. & Holly, O. M. J. Biol. Chem. 55. 457. 1923.
16. Baumann, E. J. & Holly, O. M. Amer. Jour. Physiol. 75. 618. 1926.
17. Behring, H. & Schönheimer, R. Hoppe-Seylers Z. 192. 97. 1930.
18. Beumer, H. Z. Kinderheilk. 35. 298. 1923.
19. Beumer, H. & Hepner, F. Z. exp. Med. 64. 787. 1929.
20. Biedl, A. Innere Sekretion. 4. Auflage, Berlin—Wien 1922.
21. Bing, H. J. & Heckscher, H. Hospitaltid. 67. 729. 748. 1924.
22. Bing, J. & Starup, U. Bibl. f. Læger. 127. 332. 1935.
23. Bland, P. B. & Goldstein, L. Surg., Gynecol., Obst. 65. 644. 1937.
24. Blinoff, A. Compt. rend. Soc. Biol. 103. 187. 1930.
25. Bloch, A. Biochem. Z. 257. 171. 1933.
26. Bloor, W. R. Journ. of Biol. Chem. 29. 437. 1917.
27. Bloor, W. R., Pelkan, K. F. & Allen, D. M. Journ. of Biol. Chem. 52. 191. 1922.
28. Boeters, H. Virchows Arch. 280. 215. 1931.

29. Bokelmann, O. & Mühlbock, O. *Klin. Wochenschr.* 16. 854. 1937.
30. Borst, M. & Gostimirovic, D. *Münch. med. Woch.* 77. 473. 1930.
31. Bouin, P. & Ancel, P. *Compt. rend. Soc. Biol.* 55. 1937, 1688. 1903. 56. 23, 84, 95, 97. 1904.
32. Boyd, E. M. *Journ. clin. Invest.* 13. 347. 1934.
33. Boyd, E. M. *Journ. of Physiol.* 86. 250. 1936.
34. Boyd, E. M. & Elden, C. A. *Endocrinology.* 19. 599. 1935.
35. Brederbeck, H. *Vitamine und Hormone und ihre technische Darstellung.* I. Teil. Leipzig 1936.
36. Brocq-Rousseau, D., Roussel, G. & Gallot, G. *Compt. rend. Soc. Biol.* 114. 1075. 1933.
37. Bruger, M. & Somach, I. *Journ. of Biol. Chem.* 97. 23. 1932.
38. Brun, G. *Bibl. f. Læger.* 128. 57. 1936.
39. Brun, G. C. a. *Hospitalstid.* 78. 688. 1935. b. Cholesterol content of the red blood cells in man. *Disp. Kbh.* 1939.
40. Bulloch, W. & Sequeira, J. H. *Transact. of the Pathol. Soc. of London* 56. 189. 1905.
41. Burchard, B. *Beiträge zur Kenntnis d. Cholesterine.* Dissertation. Rostock. 1889.
42. Butenandt, A. *Deutsch. med. Wochenschr.* 61. 823. 1935.
43. Bühler, F. & Rouenhoff, A. *Z. f. exp. Med.* 101. 262. 1937.
44. Bürger, M. *Der Cholesterinhaushalt beim Menschen.* *Ergeb. d. inn. Med.* 34. 583-701. 1928.
45. Bürger, M. & Beumer, H. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* 71. 311. 1913.
46. Bürger, M. & Habs, H. *Z. f. exp. Med.* 56. 640. 1927.
47. Bürger, M. & Möbius, W. *Klin. Wochenschr.* 13. Jahrg. II. 1349. 1934.
48. Candia, S. *La Riform. med.* 50. 1934. *Cit. Presse méd.* Nr. 11, 1935. (*Rev. des Journ. S.* 37.)
49. Chaikoff, I. L., Mc. Gavack, T. H. & Kaplan, A. *Journ. of clin. Invest.* 13. 1. 1934.
50. Chauffard, A., Laroche, G. & Grigaut, A. *Compt. rend. Soc. Biol.* I. 536. 1911.
51. Chauffard, A., Laroche, G. & Grigaut, A. *Compt. rend. Soc. Biol.* 76. 529. 1914.
52. Chvostek, F. *Z. f. klin. Med.* 73. 479. 1911.
53. Cioglia, L. & Tore, D. *Boll. Soc. ital. Biol. sper.* 9. 1249. 1934. *Ref. Berichte ü. Gyn. u. Geburtsh.* 29. 672. 1935.
54. Cioglia, L. & Tore, D. *Boll. Soc. ital. Biol. sper.* 5. 237. 1936. *Ref. Berichte ü. Gyn. u. Geburtsh.* 34. 98. 1937.
55. Collazo, I. A., Torres, I. & Sancher Rodriguez. *Klin. Wochenschr.* 13. 1678. 1934.
56. Collip, I. B., Anderson, E. M. & Thomson, D. L. *The Lancet.* 2. 347. 1933.
57. Cushing, H. *Arch. int. Med.* 51. 487. 1933.
58. Dam, H. *Biochem. Z.* 215. 475. 1929. 220. 158. 1930.
59. Dam, H. *Biochem. Z.* 232. 269. 1931.
60. Dam, H. *Nogle Undersøgelser over Sterinernes biologiske Betydning.* *Disp. Kbh.* 1933.
61. Dam, H. & Starup, U. *Biochem. Z.* 274. 117. 1934. 278. 342. 1935.

62. Deneke, Th. Deutsch. med. Wochenschr. Jahrg. 62. I. 337. 1936.
63. Didry, J. Compt. rend. Soc. Biol. 114. 1080. 1933.
64. Dieckmann, W. J. & Wegner, C. R. Arch. int. Med. 53. 540. 1934.
65. Eisler, F. Klin. Wochenschr. 9 Jahrg. II. 1846. 1930.
66. Elliott, T. R. J. Physiol. 49. 38. 1915.
67. Elliott, T. R. Proceed. of the Royal Soc. of Med. 27. 1237. 1934.
68. Eufinger, H. Arch. f. Gyn. 133. 475 og 504. 1928.
69. Ewert, B. Über die Einwirkung von Hyperthermie auf den Gehalt des Blutplasmas und verschiedener Organe an freiem und Estercholesterin. Upsala. 1935.
70. Falk, F. & v. Siebenrock, L. Med. Klin. 7. 739. 1911.
71. Fels, E. Arch. f. Gyn. 132. 206, 221. 1927.
72. Fibiger, J. Hospitalstidende. 48. 825. 1905.
73. Gardner, J. A. & Gainsborough, H. Biochem. J. 22. 1048. 1928.
74. Gardner, J. A. & Gainsborough, H. The Lancet. I. 603. 1929.
75. Geill, T. Hospitalstidende. 74. 1094. 1931.
76. Genck, M. Deutsch. Arch. klin. Med. 125. 333. 1918.
77. Gildea, E. F., Kahn, E. & Man, E. B. Am. J. Psychiat. 92. 1247. 1936.
78. Goldzieher, M. A. Endocrinology. 18. 179. 1934.
79. Goldzieher, M. A. The Adrenals, their Physiology, Pathology and Diseases. London, 1929.
80. Goñalons, G. P. La Presse médic. p. 365. 1917.
81. Grigaut, A. Compt. rend. Soc. Biol. 71. 513. 1911.
82. Grigaut, A. Le cycle de la Cholestérinémie. Thèse de Paris. 1913.
83. Gross, A. Gynécologie et Obstétrique. III. 73. 1921.
84. Grosser, G. & Wehefritz, E. Arch. f. Gyn. 158. 98. 1934.
85. Grütz, O. Deutsch. med. Wochenschr. Jahrg. 60 II. 1039. 1934.
86. Guieysse, M. A. Compt. rend. Soc. Biol. 51. 898. 1899.
87. Görtz, Sv. Ugeskr. f. Læger. 98. 1270. 1936.
88. Hamburger, C. Endokrinologie. 17. 8. 1936.
89. Hansen, Svend. Acta chir. scand. 62. 483. 1927.
90. Hantschmann, L. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 176. 397. 1934.
91. Hellmuth, K. Arch. f. Gyn. 127. 293. 1926.
92. Henschen, F. Acta pædiatric. Vol. XII. Suppl. VI. 1931.
93. Hermstein, A. Arch. f. Gyn. 130. 80. 1927.
94. Hermstein, A. Zbl. f. Gyn. 53. 2258. 1929.
95. Herrmann, E. & Neumann, J. Biochem. Z. 43. 47. 1912.
96. Hildebrand, K. H. Klin. Wochenschr. 14. 951. 1935.
97. Hoskins, R. G. & Hoskins, A. D. Arch. int. Med. 17. 584. 1916.
98. Huffmann, M. Zbl. f. Gyn. 39. 33. 1915.
99. Hurxthal, L. M. Arch. int. Med. 53. 762. 1934.
100. Hurxthal, L. M. Arch. int. Med. 53. 825. 1934.
101. Ikeda, M. Japan. J. Obstr. 15. 225. 1932. Ref. Berichte ü. Gyn. u. Geburtsh. 23. 519. 1933.
102. Ito. Kongresszbl. inn. Med., 1926. cit. Westphal, K. & Mann, W.: Klin. Physiol. u. Pathol. des Lipoidstoffwechsels i Hirsch, M. Handbuch d. inn. Sekretion, Leipzig, 1929. II. Bd., S. 1457.
103. Jaffé, R. Zentralbl. f. Gyn. 48. 1122. 1924.

104. Jaffé, R. & Berberich, F. Hoden (Normale und patholog. Anatomie), Side 197—280 i Hirsch, M. Handbuch d. inneren Sekretion Bd. I. 1929.
105. Jamin, F. Münch. med. Wochenschr. II. 1045 og 1085. 1934.
106. Joelson, J. J. & Shorr, E. Arch. int. Med. 34 II. 841. 1924.
107. Jores, A. Klin. Wochenschr. 14. 1348. 1935.
108. Jusatz, H. J. Klin. Wochenschr. 13. Jahrg. I. 95. 1934
109. Kaufmann, C. & Erdmann, R. Biochem. Z. 249. 438. 1932.
110. Kaufmann, C. & Lehmann, E. Virchows Arch. f. path. Anat. 261. 623. 1926.
111. Kaufmann, C. & Mühlbock, O. Arch. f. Gyn. 134. 603. 1928.
112. Kaufmann, C. & Mühlbock, O. Arch. f. Gyn. 139. 254. 1930.
113. Kaufmann, C. & Mühlbock, O. Z. f. exp. Med. 89. 200. 1933.
114. Kaufmann, C. & Raeth, K. Arch. Gyn. 130. 128. 1927.
115. Kemp, W. N. Endocrinology. 16. 434. 1932.
116. Kirchgessner, G. Klin. Wochenschr. 13. 976. 1934.
117. Kleinicke, K. Frankfurt. Z. f. Path. 27. 185. 1922.
118. Klemperer, G. & Umber, H. Z. klin. Med. 61. 143. 1907.
119. Knell, M. Arch. f. Gyn. 150. 176. 1932.
120. Kogan, A. A., Lewenson, I. A. & Libin, I. L. Monatsschr. f. Geb. u. Gyn. 83. 303. 1929.
121. Kolde, W. Arch. f. Gyn. 99. 272. 1913.
122. Kolmer, W. Phlügers Arch. 144. 361. 1912.
123. Kooy, R. & Rosenthal, W. Acta brevia Neerlandica. 3. 135. 1933.
124. Korenchevsky, V. & Dennison, M. Journ. of Path. & Bact. 38. 231. 1934.
125. Kovacs, F. Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gyn. 91. 65. 1932.
126. Krabbe, K. H. Hospitalstid. 67. 561. 1924.
127. Kraus, E. J. Klin. Wochenschr. I 487. 1934. og Med. Klinik I. 449. 1933.
128. Kuschinsky, G. & Tang-su. Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. 179. 717 og 722. 1935.
129. Kusui, Kenzo. Hoppe-Seylers Z. 181. 121. 1929.
130. Landau, M. Die Nebennierenrinde. Eine morphol.-physiol. Studie. Jena 1915.
131. Landau, M. & Mc. Nee, J. W. Beiträge z. path. Anat. 58. 667. 1914.
132. Lang, K. & Stuber, B. Biochem. Z. 284. 270. 1936.
133. Leinati, F. Arch. Ostetr. 37. 25. 1930. ref. Berichte ü. d. ges. Gyn. u. Geb. 17. 720. 1930.
134. Lépine, P. & Mélas-Joannidès, Z. Compt. rend. Soc. Biol. 115. 129. 1934.
135. Leupold, E. Beiträge z. pathol. Anat. 69. 305. 1921.
136. Leupold, E. & Bogendorfer, L. Deutsch. Arch. klin. Med. 140. 28. 1922.
137. Leupold, E. & Seisser, F. Arch. Gyn. 119. 552. 1923.
138. Lévy, M. & Lévy, E. La Presse médic. 42 II. 1507. 1934.
139. Liebermann, C. Berichte d. deutsch. chem. Ges. 18. 1804. 1885.
140. Liebig, H. Arch. f. exp. Pathol. 159. 265. 1931.
141. Lindemann, W. Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gyn. 74. 819. 1913.
142. Löwenthal, K. Beiträge z. path. Anat. 61. 564. 1916.
143. Marañón, G. & Collazo, S. A. Revue Française d'Endocrinologie. 13. 1. 1935.
144. Marañón, G. & Benitez, I. Endokrinologie. 13. 53. 1933.
145. Marchand, F. Festschrift Rud. Virchow, I. Berlin 1891.
146. Masciottra, R. L. & Martinez de Hoz, R. La Presse médic. 41. 293. 1933.
147. Mc. Cullagh, E. P., Mc. Cullagh, D. R. & Hicken, N. F. Endocrinology. 17. 51. 1933.

148. Mc. Cullagh, E. P. & Renshaw, J. F. Journ. of Americ. medic. Associat. 103. 1140. 1934.
149. Mc. Kinley, E. B. & Fisher, N. F. Am. J. Physiol. 76. 268. 1926.
150. Menzel, W. Z. f. klin. Med. 131. 565. 1937.
151. Mjæssnikow, A. L. Z. klin. Med. 102. 65. 1925.
152. Mori, S. & Reiss, M. Endokrinologie. 1. 418. 1928.
153. Mühlbock, O. Acta brev. Neerlandica Physiol. 7. 76. 1937.
154. Mühlbock, O., Kaufmann, C. & Wolff, H. Biochem. Z. 246. 229. 1932.
155. Möller-Christensen, E. Studien über das Zusammenspiel von Hypophysen- u. Ovarialhormonen, insbesondere im Lichte von Parabioseversuchen. Disp. Kbh. 1935.
156. Neumann, J. & Herrmann, E. Wien. klin. Wochenschr. 24. 411. 1911.
157. Nissen, N. J. Studies on alimentary lipæmia in man. Disp., Kbh. 1933, S. 68.
158. Novak, J. Arch. f. Gyn. 101. 36. 1914.
159. Okey, R. & Boyden, R. E. Journ. of Biol. Chem. 72. 261. 1927.
160. Page, I. H. & Menschick, W. Journ. of Biol. Chem. 97. 359. 1932.
161. Panzel, A. Münch. med. Wochenschr. 73. 2119. 1926.
162. Parhon, C. I. & Cahane, T. Compt. rend. Soc. Biol. 103. 453. 1930.
163. Parhon, C. I. & Ornstein, I. Compt. rend. Soc. Biol. 108. 303. 1931.
164. Parhon, C. I. & Parhon, M. Compt. rend. Soc. Biol. 89. 349. 1923.
165. Parhon, C. I. & Parhon, M. Compt. rend. Soc. Biol. 90. 150. 1924.
166. Philipp, E. Zbl. f. Gyn. 54. 3076. 1930.
167. Pinkus, F. & Pick, L. Deutsch. med. Wochenschr. 34 II. 1426. 1908.
168. Poll, H. Deutsch. med. Wochenschr. 59 I. 567. 1933.
169. Pribram, E. E. Arch. f. Gyn. 119. 57. 1923.
170. Pugsley, L. J. Biochem. J. 24. 513. 1935.
171. Putnam, T. J., Benedict, E. B. & Teel, H. M. Arch. Surg. 18. 1708. 1929.
Cit. after Cushing, H. Arch. int. Med. 51. 487. 1933.
172. Rappaport, F. & Engelberg, H. Klin. Wochenschr. I. 700. 1931.
173. Reichstein, T. Helv. chim. Acta. 19. 223. 1936.
174. Reiss, M. Endokrinologie. 7. 1. 1930.
175. Reiss, M. & Langendorf, K. Endokrinologie. 3. 161. 1929.
176. Rogoff, J. M. & Stewart, G. N. Amer. Journ. of Physiol. 79. 508. 1927.
177. Rosa, L. Orvosihetilap. S. 41. 1935. Refer. Endokrinologie. 17. 137. 1936.
178. Rosenthal, F. & Braunisch, R. Z. klin. Med. 92. 429. 1921.
179. Rothschild, F. & Jacobsohn, M. Z. klin. Med. 104. 70. 1926.
180. Rothschild, M. A. Beiträge z. path. Anat. 60. 39. 1915.
181. Rutishauser, E. Deutsch. Arch. klin. Med. 175. 640. 1933.
182. Ræder, G. Norsk Mag. f. Lægevidsk. 97. 113. 1936.
183. Sambalino. Annali di Ost. et. Gin. Milano XXXII, Vol. 5. Cit. Kolde, W. Arch. f. Gyn. 99. S. 274. 1913.
184. Sand, Knud. Experimentelle Studier over Kønskarakterer hos Pattedyr. Disputats, Kbh. 1918.
185. Sand, Knud. a) Handb. d. normal. und patholog. Physiol. Bd. XIV. Berlin 1926.
b) Die Physiologie des Hodens. — Leipzig 1933. Hirsch, M. Handbuch d. inneren Sekretion Bd. II. c) Journ. de Physiol. et de Path. générale 19. 515. 1921.

186. Sand, Knud. a) Ugeskr. f. Læger 97. 25. 1935. b) Monatsschr. f. Kriminal-
psyk. u. Strafrechtsreform 26. 49. 1935. c) Nordisk Tidsskrift for Straffe-
ret 4. Hft. Okt. 1939.
187. Schally, A. O. Der Cholesterinstoffwechsel mit besonderer Berücksichtigung
der Hypocholesterinämien. Ergeb. d. inn. Med. 50. 480. 1936.
188. Schally, A. O. Z. f. klin. Med. 128. 376. 1935.
189. Schenk, F. Arch. f. Gyn. 155. 36. 1933.
190. Schenk, F. Beiträge z. klin. Chir. 67. 316. 1910.
191. Schilling, W. Deutsch. med. Wochenschr. 60 I. 972. 1934.
192. Schmitz, E. & Kühnau, J. Biochem. Z. 259. 301. 1933.
193. Schmitz, E. & Milbradt, W. Z. f. exp. Med. 68. 393. 1929.
194. Schönheimer, R. Hoppe-Seylers Z. 180. 1. 1929.
195. Schönheimer, R. Hoppe-Seylers Z. 180. 32. 1929.
196. Schönheimer, R. Klin. Wochenschr. 11. 2. 1793. 1932.
197. Schönheimer, R. Z. klin. Med. 123. 749. 1933.
198. Schönheimer, R. & Behring, H. Hoppe-Seylers Z. 192. 106. 1930.
199. Schönheimer, R. & Breusch, F. Journ. of Biol. Chem. 103. 439. 1933.
200. Schönheimer, R. & Sperry, W. M. Journ. of Biol. Chem. 106. 745. 1934.
201. Shope, R. E. & Gowen, J. W. Journ. of exp. Med. 48. 25. 1928.
202. Shumacker, H. B. & Firor, W. M. Endocrinology. 18. 676. 1934.
203. Simmonds, M. Virchows Arch. 153. 138. 1898.
204. Sperry, W. M. Journ. of Biol. Chem. 71. 351. 1927.
205. Sperry, W. M. Journ. of Biol. Chem. 117. 391. 1937.
206. Ssokoloff, N. A. Virch. Arch. 245. 203. 1923.
207. Starup, U. Undersøgelser over experimentel Hyperlipæmi. Disp. Kbh. 1937.
208. Steinach, E. & Kun, H. Med. Klin. 24. 524. 1928.
209. Sternberg, H. Beiträge z. path. Anat. 60. 91. 1915.
210. Stilling, H. Virchows Arch. 118. 569. 1889.
211. Swedin, B. Biochem. Z. 257. 411. 1933.
212. Teilum, Gunnar. Acta Med. Scand. 85. 316. 1935 og Hospitalstid. 78. 701.
1935.
213. Teilum, Gunnar. Compt. rend. Soc. Biol. 122. 981. 1936.
214. Teilum, Gunnar. Ugeskr. f. Læger 99. 437. 1937 og Compt. rend. Soc. Biol.
125. 577. 1937.
215. Thaddea, S. Erkrankungen der Nebennieren. Ergeb. d. inn. Med. 54. 753. 1938.
216. Thaddea, S. & Fasshauer, W. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 182. 477. 1936.
217. Thannhauser, S. J. Stoffwechsel und Stoffwechselkrankheiten. München,
1929. (S. 493. Cholesterinstoffwechsel).
218. Thannhauser, S. J. & Schaber, H. Hoppe-Seylers Z. 127. 278. 1923.
219. Thannhauser, S. J. & Schaber, H. Klin. Wochenschr. 13. 161. 1934.
220. Theodosieff, Russky Wratsch 1905. 5. Cit. Schenk, F. Beitr. z. klin. Chir.
67. 321. 1910.
221. Theorell, H. Biochem. Z. 175. 297. 1926.
222. Theorell, H. Biochem. Z. 223. 1. 1930.
223. Thölldte, M. Beiträge z. path. Anat. 77. 61. 1927.
224. Tramontana, F. Arch. Ostet. 43. 469. 1936. Ref. Berichte ü. Gyn. u. Geburtsh.
33. 473. 1937.
225. Tscherning, K. Über die Chemie u. Physiologie der Androsterongruppe. Son-
derabdruck aus »Angewandte Chemie«, 49. 11. 1936.

226. Tyler, M. & Underhill, F. P. Journ. of Biol. Chem. **66**. 1. 1925.
227. Urbach, E. Klin. Wochenschr. **13**. 577. 1934.
228. Westphal, K. Z. f. klin. Med. **101**. 545, 558 og 584. 1925.
229. Westphal, U. Keimdrüsenhormone i Oppenheimer, C.: Handb. d. Biochem. des Menschen u. Tiere. III. Bd. II Aufl. Jena, 1936.
230. Westra, J. J. & Kunde, M. M. Proceed. Soc. exp. Biol. & Med. **29**. 677. 1932.
231. Winter, K. A., Reiss, M. & Balint, J. Klin. Wochenschr. **4**. 146. 1934.
232. Wirta, A. V. Über das Vorkommen von Cholesterin und lipoidlöslichem Phosphor im Blut bei den verschiedenen Tuberkuloseformen. Akadem. Abhandl. Helsinki. 1934.
233. Wolf, C. Die Kastration. Basel, 1934.
234. Wolf, W. Endocrinology in modern Practice, Phil. & Lond. 1937, S. 577.
235. Yasue, S. I. Journ. of Biochem. **24**. 483. 1936.
236. Yovanovitch, R. Compt. rend. Soc. biol. **II**. 158. 1924.
237. Zondek, B. Hormone des Ovariums und des Hypophysenvorderlappens. 2. Auflage. Wien 1935.
238. Zondek, B. & Aschheim, S. Klin. Wochenschr. **I**. 831. 1928.

INDEX

- Aareladningshyperlipæmi** 23
- Abortus provocatus**
 Blodcholesterinfald efter, 82
- Adipositas** 27
- Adrenosteron** 33, 49, 50
- Amenorrhoe** 83, 87
- Andriner** 49, 50
- Androstandiol** 49, 50
- Androstendiol** 49, 50, 51
- Androstendion** 49, 50, 51
- Androsteron** 49 o. flg.
- Arteriosclerose**
 Blodcholesterin 18
- Atheromatose**
 experimentel 18
- Basalstofskifte** 27
- Basophili**
 og Binyrer 46
 og Hypercholesterinæmi 47
 og konstitutionel Fedtsyge 46
- Basophilt Adenom** 46
- Binyrebark** 28 o. flg.
 Adenom 30
 Adenomatose efter Forlapextrakt 45
 efter Hypofysectomi 44
 Hyperfunktion 30, 100
 Hypertrofi og Hypercholesterinæmi
 98 o. flg.
 Hypertrofi efter Kastration 37, 40
 Hypertrofi under Graviditeten 43, 82
 Hypertrofi ved *Cushings* Syndrom 45
 Lipoidindhold 28
 og Basophili 46
 og Blodcholesterin 28, 98 o. flg.
 og corticotropt Hormon 45
 og gonadotropt Hormon 45
 og Luteinisering 42, 43, 47
 og Testis 33 o. flg.
- Binyrebarkhormon** 30, 33
 og Lipoidstofskifte 32
- Binyrebarkinsufficiens**
 og Hyperemesis 97
- Binyrebarktumor**
 og Hypercholesterinæmi 31
 og Virilisme 33
- Binyrer** 28 o. flg.
 ensidig Binyreexstirpation 29, 30
 kompensatorisk Hypertrofi 30
 og Pseudohermaphroditismus 33
 og Pubertas præcox 33
 og Virilisme 33
- Blodcholesterin**
 (se ogsaa Hyper- og Hypocholesterinæmi)
 cykliske Svingninger 82, 91
 efter Abortus provocatus 82
 efter Epinefrektomi 29, 30
 efter Kastration (hos Dyr) 117, 118
 efter Røntgenkastration 84 o. flg.
 efter Strumectomi 26
 efter Tilførsel af Binyrebarkextrakt 30
 efter Tilførsel af Corpus luteum-Hormon 105, 116
 efter Tilførsel af gonadotropt Hormon 105, 106 o. flg. 122, 127
 efter Tilførsel af Insulin 27, 71
 efter Tilførsel af Luteiniseringshormon 108 o. flg. 128
 efter Tilførsel af Ovariehormon 105, 115, 120

efter Tilførsel af Prolan B 108 o. flg.,
 128
 efter Tilførsel af Svangreurin 105
 efter Tilførsel af Testishormon 105,
 117
 efter Tilførsel af thyreotrop Hormon 27
 efter Tilførsel af Thyroxin 26, 27
 hos mandlige Kastrater 72, 73 o. flg.
 i Puerperiet 81, 82
 Normalværdier
 hos Kanin 102 o. flg.
 hos Mennesket 62 o. flg.
 hos Rotte 103, 122
 og Basalstofskiftet 27
 og de endokrine Glandler 26 o. flg.
 under Graviditeten 43, 81, 94
 under Graviditeten (hos Dyr) 117
 ved A-Avitaminose 24
 ved Adipositas 27
 ved Amenorrhoe 83, 87
 ved Galdevejslidelser 22
 ved Hyperthyreoidisme 26
 ved Hypothyreoidisme 26
 ved Infektioner 23, 24
 ved Karlidelser 18, 23
 ved Leversygdomme 22
 ved Mb. Addisonii 31
 ved Mb. Basedowii 27
 ved Myxødem 26
 ved Nyresygdomme 23
 ved Psoriasis 24
Bolus alba 55, 57

Cholesterin

Destruktion 14
 frit og Ester i Blod 16, 62, 102, 103
 Forekomst 13
 i Blodet 16
 i Blodlegemer 16
 i Urin 16, 23
 Konstitution 13
 Resorption 15
 Saponinbinding 19
 Syntese 14
 Udskillelse 15

Cholesterinbalance 14, 15

i Puerperiet 16, 82
 under Graviditeten 43, 82

Cholesterinbestemmelse

Metoder til 54

Cholesterinester

i Blodet 16, 62, 102, 103
 i Testis 34

ved Xanthomatose 20

Cholesterinose (*Kerl-Urbach*) 21

Cholesterinsteatose

experimentel 17
 experimentel, Jodindgift ved, 18

Cholesterinstofskifte,

Teorier om Binyrebarkens Betydning
 ved, 32

Cholesterinuri

ved Nefrose 23

Christians Syndrom 21

Corpus luteum

Hormonindhold og Lipoider 41
 Lipoider 38

Lipoider under Cyclus 39

Corpus luteum-Hormon 39, 42, 49, 51
 o. flg., 105, 116

Cortex, se Binyrebark.

Corticosteron 33

Corticotropt Hormon 45

Cortin 30

Cushings Syndrom 45 o. flg.

Binyrebarkhypertrofi ved, 46
 Hypercholesterinæmi ved, 47

Cyclus

og Blodcholesterin 82, 91

Dehydroandrosteron 33, 49, 51 o. flg.

Desoxycorticosteron 33

Dihydrocholesterin 16

Epinefrectomi

og Blodcholesterin 29, 30
 og Cholesterinindhold i Testis 35
 og Genitalatrofi 35, 39
 og Graviditet 39

Equilenin 49, 51

Equilin 49, 51

Ergosterin 15, 19

Esterkvotient 21

under Graviditeten 81

»Estersturz« 21

Fedtsyreester

og Blodlipoider 31

Genito-interrenale Syndrom

og Blodcholesterin 31

Glandula thyreoidea

og Blodcholesterin 36

Gonader 32 o. flg.

Cholesterinindhold efter Binyreexstirpation 35

Lipoidindhold 34, 38

og Binyrebark 33 o. flg.

Gonadotrope Hormoner 105, 106 o. flg.

121 o. flg.

Virkning paa Binyrebark 45

Virkning paa Genitalsystem 121 o. flg.

Virkning paa interstitielle Celler i Testis 121, 126

Graviditet

Binyrebarkhypertrofi 43, 82

Cholesterinbalance 43, 82

Esterkvotient 81

Hypercholesterinæmi 43, 81, 94, 99

Hypercholesterinæmi Genese 43, 99, 128

Hypercholesterinæmi, Teorier om, 43

Hypertrichose 44

og Binyrebark 43, 82, 97

og Epinefrectomi 39

Hand-Schüller-Christians Syndrom 21

Hippulin 49, 51

Hormonproduktion

i Testis 36, 127

i Ovariet 41

Hypercholesterinæmi 19 o. flg.

alimentær hos Kaniner 18

cytologisk 23

efter Epinefrectomi 29, 30

essentiell 20, 21

exogen 16, 19

familiar 21

hepatogen 22

hereditær 21

hos mandlige Kastrater 72, 73 o. flg.

Inddeling af, 19 o. flg.

og Basophili 47

primær 20

Relation til Hypertension 18

sekundær 22

under Graviditeten 43, 81, 94, 99

ved Arteriosclerose 18

ved Binyrebarkhypertrofi 97 o. flg.

ved Binyrebarktumor 31

ved *Cushings* Syndrom 47

ved Fedttransport 23

ved genito-interrenale Syndrom 31

ved *Hand-Schüller-Christians* Syndrom 21

ved Hypogonadisme 78

ved Lipoidoser 20 o. flg.

ved Myxødem 26

ved Nefrose 23

ved Staseikterus 22

ved Xanthomatose 14, 20, 22

Hyperemesis 82, 94 o. flg.**Hyperlipæmi**

efter Aareladning 23

ved Myxødem 27

Hypertension 18**Hyperthyreoidisme 26****Hypertoni, essentiel 19****Hypocholesterinæmi**

ved Anæmier 24

ved Colitis ulcerosa 24

ved Hyperemesis 82, 96 o. flg.

ved Infektioner 24

ved Kakeksi 24

ved Lungetuberculose 24

ved maligne Tumores 24

ved Underernæring 24

Hypofysectomi

Binyreforandringer efter, 14

Hypofyseforlap

Relation til Binyrer og Gonader 44, 45, 100

Hypogonadisme 78**Hypothyreoidisme 26****Infiltrationsxantheasmer 20, 22****Insulin**

og Blodcholesterin ved Diabetes 27, 71

Interstitielle Celler i Testis 34 o. flg.

Lipoider i 34 o. flg.

og Binyrebark 34

og gonadotrop Hormon 121, 126

Kastrater

Hypercholesterinæmi hos, 72, 73 o. flg.

Kastration

og Binyrebarkhypertrofi 37, 40, 118

og Hypofyseforlap 37

Klimakterium 83**Kolorimetri** 58, 60**Koprosterin** 16**Leydigceller**

(se interstitielle Celler)

Liebermann-Burchard's Reaktion 58**Lipoidoser** 20 o. flg., 24**Lipoidstofskifte**

og Binyrebarkhormon 32

Lipæmi

(se ogsaa Hyperlipæmi)

ved Diabetes 27

Luteinisering

og Binyrebark 42, 43, 47

Luteiniseringshormon 107 o. flg.

(se ogsaa gonadotrope Hormoner)

og basophile Celler i Forlappen 47

Menstruation

og Blodcholesterin 82, 91

Metoder

til Cholesterinbestemmelse 54

Morbus Addisonii

og Blodcholesterin 31

Morbus Basedowii

og Blodcholesterin 27

Morbus Gaucher 22, 25**Morbus Niemann-Pick** 22, 25**Myxødem** 26**Navlesnorsblod**

Cholesterinindhold i, 82

Ovariectomi

og Binyrebarkhypertrofi 40, 41

Ovariehormon

(se Blodcholesterin og Østron)

Ovarier 38 o. flg.

Lipoider i 38

og Binyrebark 39, 40

og Thyreoidintilførsel 39

Pankreas

og Blodcholesterin 27

Plantesteriner 15**Pregnenolon** 52**Pregnandiol** 51, 52**Progesteron**

(se Corpus luteum-Hormon)

Pseudoxanthom 21**Resorptionsxanthelasmer** 21**Røntgenkastration**

og Blodcholesterin 84 o. flg.

Saponinbinding 19**Serumcholesterin**

(se ogsaa Blodcholesterin)

Binding til Protein 19

efter Indgift af Fedtstof 17, 71

ved Faste 17

Sexualhormoner

Kemi 48 o. flg.

Sitosterin 13, 15**Spermiogenese**

og Cholesterin i Binyrebark 35

Stigmasterin 33, 51**Supracortin** 31**Swingles Extrakt** 33**Testis** 34 o. flg.

Cholesterinester 34

Lipoider 34

og Binyrebark 33 o. flg.

og Epinefrektomi 34

og gonadotropt Hormon 121 o. flg.

Testisfunktion

og Cholesterin 37, 127

Testishormon

(se ogsaa Andriner og Blodcholesterin)

Produktionssted 36, 127

Testosteron 49, 50, 52**Testosteronpropionat** 50**Thecaluteinvæv** 41**Thyreotropt Hormon**

og Blodcholesterin 27

Thyroxin

og Blodcholesterin 26, 27

Virilisme

Blodcholesterin ved, 31

Xanthelasma 20

Xanthelasmatoze 20

diabetisk 22, 27

Xantheloider 21

Xanthoblastom 21

Xanthom 21

Xanthomatose 20

Blodcholesterin ved, 14, 20, 22

cholesterinfri Diæt ved, 14, 20, 22

Zona fasciculata 28

Graviditet 44, 82

Kastration 40

og corticotropt Hormon 45

Zona glomerulosa 40, 44

Zona reticularis 28, 38, 40, 44

Østradiol 49, 50

Østriol 49, 51

Østron 49, 50

KROHNS BOGTRYKKERI
HARALD JENSENS BOGTRYKKERI
KØBENHAVN